

Hans Ohnacker  
=

1960





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
(Direktor: Prof. Dr. E. Keining)

---

DAS VERHALTEN DER MITOTISCHEN AKTIVITÄT  
IN DER HAARMATRIX  
WÄHREND EINES HAARZYKLUS  
BEI ALBINOMÄUSEN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johannes Gutenberg-Universität  
zu Mainz

vorgelegt von  
HANS OHNACKER  
aus Wörrstadt Kreis Alzey

1960

Dekan: Prof. Dr. H. Leicher  
Referent: Privat-Doz. Dr. O. Braun-Falco  
Korreferent: Prof. Dr. E. Keining  
Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juni 1960

Datum des Diploms

22. JUNI 1960



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

|      |                                                                                                                               |    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I.   | LITERATUR UND GRUNDLAGEN                                                                                                      |    |
| 1.   | Haarwachstum der Albino-Maus .....                                                                                            | 1  |
| 2.   | Die wellenförmige Mauserung der Albino-Maus .....                                                                             | 5  |
| 3.   | Die Tagesperiodizität und die Abhängigkeit der Zell-<br>teilungen im Haarbulbus vom Geschlecht .....                          | 7  |
| 4.   | Die Blutversorgung des Follikels und das Problem der<br>Induktion des Haarzyklus .....                                        | 8  |
| 5.   | Die mechanische Epilation als Methode zur Synchronisation<br>des Haarzyklus .....                                             | 9  |
| 6.   | Die Bedeutung des Mitosehemmers Colchicin als Hilfsmittel<br>zum Studium der Mitoserate im Follikel .....                     | 11 |
| 7.   | Ergebnisse bisheriger spezieller Untersuchungen der morpho-<br>logischen Verhältnisse des Haarbulbus der Albino-Maus ..       | 13 |
| II.  | VERSUCHSANORDNUNG UND ERGEBNISSE                                                                                              |    |
| 1.   | Versuchsanordnung .....                                                                                                       | 15 |
| 2.   | Ergebnisse .....                                                                                                              | 16 |
| III. | BESPRECHUNG UND ZUSAMMENFASSUNG                                                                                               |    |
| 1.   | Besprechung .....                                                                                                             | 24 |
| a)   | Die Ergebnisse der Mitosezählungen der vorliegenden Ar-<br>beit im Vergleich zu Ergebnissen aus der Literatur ....            | 24 |
| b)   | Das Verhalten der Mitosezahlen der Haarmatrix im<br>Verlauf des Wachstumszyklus des Haares .....                              | 25 |
| c)   | Die Mitoseanordnung im Bulbus .....                                                                                           | 26 |
| d)   | Der Prozentsatz der Mitosen in der Matrix .....                                                                               | 26 |
| e)   | Annähernde Berechnung der Zeitdauer einer Kernteilung<br>in der Matrix .....                                                  | 27 |
| f)   | Die Follikellänge während des Haarzyklus .....                                                                                | 28 |
| g)   | Die Veränderungen im Corium und in der Subcutis ....                                                                          | 29 |
| h)   | Vergleichende Betrachtung der Ergebnisse der Mitosezäh-<br>lung der colchicinbehandelten und der unbehandelten<br>Mäuse ..... | 30 |
| i)   | Die Bedeutung der mechanischen Epilation für Unter-<br>suchungen des Haarwachstums .....                                      | 31 |
| 2.   | Zusammenfassung .....                                                                                                         | 32 |
| IV.  | TABELLEN UND ABBILDUNGEN ZU DEN ERGEBNISSEN                                                                                   |    |
| 1.   | Tabellen .....                                                                                                                | 35 |
| 2.   | Abbildungen .....                                                                                                             | 41 |
| V.   | LITERATURVERZEICHNIS .....                                                                                                    | 48 |



## I. LITERATUR UND GRUNDLAGEN

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Haarwachstum der Albino-Maus. Anhand von Mitosezählungen während des gesamten Haarzyklus als Maß der Proliferationsaktivität sollte die durchschnittliche Mitoserate des Follikelbulbus während der Zeitspanne des aktiven Haarwachstums bestimmt werden. Außerdem wurde die Follikellänge gemessen und die Dicke von Corium und Subcutis durch vergleichende Betrachtung über den Haarzyklus hinweg verfolgt.

Die folgenden Kapitel, die der Versuchsanordnung und den Ergebnissen dieser Arbeit vorangestellt wurden, haben als Grundlage zu dieser Arbeit gedient und sollen mit der angewandten Technik vertraut machen.

### 1. Der Wachstumszyklus des Haares der Albino-Maus

Bisherige Arbeiten über Entwicklung, Wachstum und Regeneration des Haares der Maus haben gezeigt, daß es unzweckmäßig ist, die Entwicklung des Mausehaares nach Stöhr (1903) in die Stadien Haarkeim, Haarzapfen, Bulbushaar und Scheidenhaar einzuteilen.

Dry beschrieb 1926 drei Phasen, die für die Entwicklung des Mausehaares in höherem Maße charakteristisch erscheinen und demzufolge den meisten späteren Arbeiten zugrunde gelegt wurden:

1. Das Anagen, als Phase der Proliferation des Haarkeims, der Bildung des Bulbus und der Produktion des Haares. Es ist die Phase mit den umfassendsten Veränderungen im Follikel.
2. Das Catagen, als Übergangsstadium von Wachstumsperiode zur Ruheperiode, ist gekennzeichnet durch das Aufhören der mitotischen Aktivität im Bulbus und die Bildung des Kolbenhaares und des neuen Haarkeims.
3. Das Telogen, als Phase völliger Inaktivität ist das Ruhestadium des Kolbenhaares. Es endet mit Einsetzen der mitotischen Aktivität im neuen Haarkeim.

Diese drei Phasen bilden den Wachstumszyklus des Haares der Maus, der im einzelnen besprochen werden soll. Der Haarkeim der ersten Haargeneration entwickelt sich wie bei anderen Säugetieren durch Wachstum der Malpighischen Schicht der Epidermis in die Tiefe. Damit beginnt die erste Anagenphase. Das Anagen der folgenden Haargeneration unterscheidet sich von dieser nur dadurch, daß die Entwicklung des Haares seinen Ursprung später nicht direkt aus der Malpighischen Schicht nimmt. Die Entwicklung der ersten Haarfollikel beginnt bei der Maus drei Tage vor der Geburt (Fraser 1928, Chase

1954, Montagna 1956). Andere Follikel werden bis zu vier Tagen nach der Geburt angelegt.

Zunächst zeigt sich eine Zellanhäufung im Bereich der Malpighischen Schicht, die in ihrer Konvexität nach der Tiefe immer mehr zunimmt. Die prospektive Papille macht sich bald als leichte Zusammenballung von Bindegewebe unter dieser Epithelknospe bemerkbar. Die Epithelknospe verlängert sich in die Tiefe. Nach einigen Tagen (während des ersten Lebenstages, Wolbach 1951) verbreitert sich die Basis des epithelialen Abschnittes und stülpt sich ein, um den Bulbus zu bilden. Die vergrößerte bindegewebige Papille dringt in den Bulbus ein. Mit der Ausbildung eines deutlichen Follikelbulbus und mit Erscheinen der inneren Wurzelscheide, als dünne Keratinkuppel über der basalen Schicht der Epithelzellen, die die Papille einhüllen, trennen sich jetzt die peripheren Zellen des Epithelstranges von dem Kern des Follikels (Butcher 1951, Chase 1954).

Der Kern bildet die innere Wurzelscheide und den Schaft des Haares. Die peripheren Zellen bleiben mit der Malpighischen Schicht der Epidermis in Verbindung und werden zur äußeren Wurzelscheide (Butcher 1951, Chase 1954). Nach Dry 1926 hat der Follikel etwa eine Woche nach Beginn der Entwicklung seine endgültige Länge erreicht, die bis zum Beginn der Catagenphase bestehen bleibt. Die innere Wurzelscheide ist jetzt durch ihr glasiges Aussehen gut von der äußeren zu unterscheiden. Sie läßt in ihrem untersten Abschnitt die Huxleysche und Henleysche Schicht erkennen. Zwischen Talgdrüse und Epidermis wird das Haar nur von Zellen der äußeren Wurzelscheide umgeben, die hier verhornen und dem Haar lose anliegen. Die epithelialen Zellen des Bulbus, die die Oberfläche der Papille bedecken, stellen die zukünftige Matrix dar (Butcher 1951). Durch mitotische Aktivität der Matrixzellen um die Basis der Papille entstehen Zellen der Cuticula, Rinde und der inneren Wurzelscheide. Die Matrixzellen im Bereich der Spitze der Papille werden zum Mark des Haarschaftes (Butcher 1951). Die Matrixzellen bilden also das Material des wachsenden Haares, bis es (nach Butcher 1951) um den 17. Lebenstag der Maus seine endgültige Länge erreicht hat. Mit dem Ende des aktiven Wachstums des Haares ist das Anagen abgeschlossen.

Als Phase der aktiven Haarproliferation zeigt das Anagen die umfassendsten Veränderungen im Follikel. Es muß deshalb in diesem Zusammenhang auf Chase, Rauch und Smith (1951) verwiesen werden, die innerhalb dieses allgemeinen Stadium der aktiven Haarentwicklung, besonders für experimentelle Studien, 6 entscheidende Stufen als gegeben erkannten, die von

Nachuntersuchern leicht wiedererkannt und bestätigt wurden. Sie unterscheiden als Anagen I (1.-2. Tag des Haarzyklus) die Zeit, in der die Zellen der Keimplatte (Malpighische Schicht, oder der Haarkeim späterer Generationen) in Kernteilung eintreten. Im Anagen II (2. Tag des Haarzyklus) erfolgt das Herabwachsen der Keimplatte um den Knäuel der Papillenzellen, meist einen Tag nach Beginn der mitotischen Aktivität im Keim.

Der umgekehrte Kegel von epidermalen Zellen um die Papille ist der Beginn der Papillenhöhlung. Über der Schicht dieser epidermalen Zellen zeigt sich die dünne verhornte Kuppel der inneren Wurzelscheide. Nach Chase, Rauch und Smith (1951) befindet sich die Basis des Follikels ungefähr  $250\mu$  unter der Hautoberfläche im Corium auf dem Ruheniveau. Im Anagen III (3.-4. Tag des Haarzyklus) hat die Kuppel der inneren Wurzelscheide sich zugespitzt und wächst durch die Röhre der äußeren Wurzelscheide vor. Die Papillenhöhlung verengt sich an der Basis, die Matrixregion innerhalb des Bulbus ist deutlich hervorgetreten. Proliferation in der äußeren Wurzelscheide bewirkt das Tiefertreten des Bulbus während dieser Periode. Im Anagen IV (6. Tag des Haarzyklus) ist der Haarschaft deutlich differenziert (besitzt Rinde und Mark). Die Haarspitze steht etwa in Höhe der Basis der Talgdrüse. Die Papillenhöhlung ist lang und verengt. Die Basis des Follikels liegt jetzt nach Chase, Rauch und Smith (1951) etwa  $500\mu$  unter der Epidermis im subcutanen Fettgewebe und tritt nach diesen Autoren nicht mehr tiefer.

Die Angaben der einzelnen Autoren über die Verhältnisse des Längenwachstums des Follikels sind nicht einheitlich. Während Chase, Rauch und Smith (1951) die oben erwähnten Zahlen angeben und Chase (1954) die Länge des ausgewachsenen Haarfollikels im Anagen IV als dreimal so lang wie im Ruhestadium angibt, legen sich Bullough und Laurence (1958) zeitlich nicht so fest. Nach ihnen wird das Follikellängenwachstum in der Zeitspanne zwischen Anagen IV und Anagen VI beendet. Bullough und Laurence (1958) geben für den ausgewachsenen Follikel das Sechsfache der Länge des ruhenden Follikels an.

Im Anagen V (7.-8. Tag des Haarwachstumszyklus) hat der Haarschaft den Talgdrüsenausführungsgang passiert und hat hier die innere Wurzelscheide zurückgelassen. Die Spitze des Haares befindet sich in Höhe der Epidermis. Die Papillenhöhle ist enger, oft zusammengepreßt und exzentrisch. Der Bulbus hat seinen höchsten Durchmesser erreicht. Das Anagen VI (mit dem 9. Tag des Haarzyklus beginnend) erstreckt sich über die letzten 8 oder 9 Tage des Anagens und zeigt keine Formveränderungen des Bulbus mehr. Das Haar taucht über der Hautoberfläche auf. Es ist das Stadium des raschen Haarwachstums,

das etwa 17-18 Tage nach Beginn der mitotischen Aktivität mit dem Einsetzen des Catagen ein plötzliches Ende erfährt.

Die Catagenphase beginnt mit Aufhören der mitotischen Aktivität im Bulbus. Die Haarwurzel verkürzt sich, Corium und Subcutis nehmen deutlich an Dicke ab. In etwa 2 Tagen (um den 19. Tag des Haarzyklus) vollzieht sich die Umwandlung des unterhalb der Talgdrüse gelegenen Teils des Follikels zur Form, wie sie im letzten Stadium (Telogen) bestehen bleibt. Die innere Wurzelscheide löst sich vom Bulbus zur Talgdrüse hin auf. Im oberen Bereich des Bulbus beginnt die Umformung des unteren Endes der kompakten Haarrinde in eine verhornte, kolbenförmige Struktur, und die Bildung einer Kapsel aus teilweise verhornten Zellen, die den Kolben umgibt (Chase 1954, Montagna 1956). Die Kapsel wird eingehüllt von einer Schicht indifferenten, epidermalen Zellen, die nach Montagna (1956) der äußeren Wurzelscheide entstammen, der sog. epitheliale Sack. Man kann die Bildung des Kolbenhaares bereits verfolgen, bevor sich der Follikel zu verkürzen beginnt und solange die innere Wurzelscheide noch teilweise besteht. Während sich der Follikel dann bis ins Corium verkürzt, wandert das Kolbenhaar aufwärts und bleibt etwas unterhalb der Talgdrüse stehen. Das Haar ragt jetzt am weitesten über die Hautoberfläche hinaus. Der untere Abschnitt der äußeren Wurzelscheide und der restliche Bulbus reduzieren sich auf einen verkürzten, epithelialen Strang, dessen Zellen weitgehend degenerieren. Die Papille wird dabei mitgehoben, auch ihre Zellen gehen größtenteils zugrunde (Butcher 1951). Die Basis des Follikels erreicht ihre Ruheposition im Corium (nach Chase, Rauch und Smith 1951 etwa  $250\mu$  unter der Hautoberfläche). Jetzt, im späten Catagen bildet sich der Keim der nächsten Haargeneration zwischen Kolbenscheide und Papille (Dry 1926). Nach Chase (1954) entsteht er aus Überresten des epithelialen Stranges, die mit der oberen, äußeren Wurzelscheide zusammenhängen. Nach Montagna (1956), Montagna und van Scott (1958) enthalten epithelialer Strang und epithelialer Sack den Haarkeim.

Während der Telogenphase steckt nun das Kolbenhaar in einem ruhenden Follikel. Etwa vom 21. Tag des Zyklus an (Chase, Rauch und Smith 1951, Butcher 1934 und 1951, Montagna 1956, Wolbach 1951) erstreckt sich dieses Ruhestadium über die letzten 8-10 Tage des Zyklus und findet mit dem Beginn der mitotischen Aktivität im neuen Haarkeim nach Chase, Rauch und Smith (1951) und Dry (1926) gegen den 30. Tag des Haarwachstumszyklus sein Ende. Wolbach (1951) fand in 28 Tage

alten Mäusen Haarfollikel der 2. Haargeneration bereits im Stadium des frühen Anagen und schloß daraus, daß das Ruhestadium nur wenige Tage andauern könne. Ähnliches beschreibt Andreasen (1953).

Der gegen Ende der Catagenphase (Dry 1926) gebildete Haarkeim verbleibt während des Telegen also auch in Ruhe. Nach Dry (1926) und Chase (1954) beginnt das Wachstum des Keimes der zweiten Haargeneration gegen den 30. Lebenstag der Maus. Zunächst erhält er Zellen aus dem Bereich der Basis des alten Haares (Butcher 1951), dann vergrößert er sich durch Mitosis und dringt tiefer in das Corium ein.

Über den Ursprung der Papille der neuen Haargeneration herrschen verschiedene Auffassungen. Dry (1926) und Butcher (1951) nehmen an, daß unmittelbar vor dem Beginn des Wachstums des Keimes die alte Papielle zugrunde geht und eine neue sich an der Basis des Follikels bildet. Wolbach (1951) und Segall (1918) sehen dagegen Überreste der alten Papielle, die nur teilweise zugrunde gegangen ist, als Ursprung der neuen Papille an. Untersuchungen von Braun-Falco und Theisen (1959) bestätigen diese Auffassung. Sie verfolgten das Wachstum einer neuen Haargeneration nach chemischer Zerstörung des Bulbus und der Papille der alten Haare und konnten nur dort die Entwicklung neuer Haare beobachten, wo die Papille teilweise erhalten geblieben war.

Im folgenden entwickelt sich dann jede neue Generation nach demselben Modus, wie es für die erste Haargeneration beschrieben wurde. Der Keim stülpt sich ein und umhüllt die prospektive Papielle. Zellen, die der Papille anliegen, bilden wieder einen Haarkegel, der sich von einer äußeren Zellschicht, der äußeren Wurzelscheide abtrennt. So werden alle Teile des Follikels, die im vergangenen Catagen einer Umwandlung unterworfen waren, oder verschwunden waren, im Anagen der neuen Haarentwicklung neu gebildet. Das entstehende Haar stößt bei der Maus das alte gewöhnlich nicht aus dem Follikel, sondern wächst als Begleithaar unmittelbar neben ihm.

## 2. Die wellenförmige Mauserung bei der Albino-Maus

Eine jahreszeitliche Mauserung des Haarkleides ist für viele Säugetiere allgemein bekannt. Im Gegensatz zum Menschen und wahrscheinlich auch zum Meerschweinchen (Chase 1954), in deren Haarkleid jeder Follikel einen eigenen, vom Nachbarfollikel unabhängigen Zyklus durchläuft, wurde für die Maus und für die Ratte eine jahreszeitlich unabhängige, in regelmäßigen Zeitabständen einsetzende Mauserung beschrieben. Sie verläuft wellenförmig nach

bestimmtem Schema über den Körper (Collins 1918, Dry 1926, Haddow et al. 1945, Gibbs 1941, Fraser 1951 und Butcher 1951). Für die erste Generation beginnt diese Welle im Bereich des Rückens (Borum 1954). Die ersten Haare erscheinen bei der nackt zur Welt kommenden Maus 2-3 Tage nach der Geburt im Bereich des Kopfes, des Halses und des Rückens (Borum 1954). Am 4. und 5. Lebenstag zeigen sich die ersten Haare auf der Bauchseite, zunächst im Bereich des Kinnes, später über dem Abdomen. Am 8. bis 10. Lebenstag hat der Rücken sein dichtes Fell, während die Bauchseite von feineren, kürzeren Haaren bedeckt ist. Man kann gewöhnlich eine laterale Grenzlinie zwischen dem dichten Rückenfell und dem weniger dichten und kürzeren Fell der Bauchseite wahrnehmen. Nach Borum (1954) ist 12 Tage nach der Geburt das Wachstum der ersten Haargeneration beendet. Die zweite Haargeneration (die Haare des zweiten Haarzyklus) erscheint am 29. bis 32. Lebenstag zunächst an der ventralen Halsseite und im Bereich der Achselhöhle und schreitet nach caudal über Brust und Bauch weiter und erreicht zuletzt den Bereich der Schamleiste. Jetzt zeigen sich die ersten Haare der zweiten Generation im Rückenbereich. Sie entwickeln sich von der Achselhöhle aus um die Schultern herum am Vorderbein abwärts, aufwärts über Hals und Scapularregion und treffen sich von beiden Seiten her in der Mittellinie des Rückens. Nach caudal schreitet die Wachstumswelle nach der Schwanzwurzel vor. Die 2. Haargeneration der Bauchseite hat inzwischen die Kniekehle erreicht.

Die Entwicklung aller weiteren Haargenerationen folgt der Ausbreitungswelle, die für die 2. Haargeneration beschrieben wurde (Dry 1926, Butcher 1951 und Borum 1954), so daß man zusammenfassend sagen kann: Die Haarentwicklung jeder neuen Generation beginnt am Bauch, breitet sich nach dem Rücken aus und schreitet dann nach cranial und caudal weiter. Nur für ein ganz begrenztes Gebiet sind also bei der Maus alle Follikel etwa in der gleichen Phase. Für Follikel zweier verschiedener Körperregionen besteht jedoch wegen des wellenförmigen Ablaufes des Haarwachstums Phasenverschiedenheit. Sie wird erst während des späten Telogen ausgeglichen, wenn schließlich sowohl diejenigen Follikel, die das früheste Wachstum gezeigt hatten, als auch die, die zuletzt von der Wachstumswelle ergriffen wurden, sich in Ruhephase befinden. Rasieren eines bestimmten Hautareals vermag an dem wellenförmigen Ablauf der Haarentwicklung nichts zu ändern. Nur diejenigen Haare, die sich gerade im Anagen befinden, wachsen nach, nicht dagegen die in Ruhe befindlichen Haare.

Der Entwicklungszyklus aller Haare der 1. Haargeneration ist nach einem Mo-

nat vollendet, der der zweiten am Ende des 2. Lebensmonats. Die dritte Haargeneration hat ihren Zyklus nach 3 Monaten abgeschlossen, die vierte beginnt ihren Zyklus jedoch oft auf der Bauchseite, bevor die dritte Generation auf der Rückenseite beendet ist (Dry 1926). Mit der dritten Haargeneration verliert sich die Regelmäßigkeit der Wachstumswellen mit jeder neuen Generation im steigenden Maße. Nur für die zwei ersten Haargenerationen kann gesagt werden, daß sie sich unabhängig voneinander im Ablauf zweier aufeinanderfolgender Monate entwickeln.

### 3. Die Tagesperiodizität und die Abhängigkeit der Zellteilungen im Haarbulbus vom Geschlecht.

Mit den einzelnen Ursachen der Schwankungen, die den Ablauf der mitotischen Aktivität der Epidermis während eines Tages kennzeichnen, hat sich insbesondere Bullough beschäftigt. Er untersuchte den Einfluß von Wachen und Schlafen, Muskelarbeit und Glykogengehalt der Gewebe auf die mitotische Aktivität der Epidermis (Bullough 1948 a, b, 1949 a, b, Bullough und Eisa 1950, Bullough 1952) und bestätigte die Erkenntnis eines täglichen Rhythmus, wie sie von Ortiz-Picon (1933), Carleton (1934), Cooper und Franklin (1940), Blumenfeld (1939 und 1942) schon angegeben wurde. Den Zeitpunkt der maximalen mitotischen Aktivität der Epidermis fand Bullough in diesen Versuchen während der Ruhe oder des Schlafes der Maus.

Für die Mitoserate der Haarmatrix jedoch ergab sich im Tierversuch (Bullough und Laurence 1958) keine Abhängigkeit von den einzelnen den Tagesrhythmus bedingenden Ursachen. Die normale Mitoserate zeigte keine Beeinflussung nach bestimmter körperlicher Belastung. Nach Hungerbelastung wurde erst im Kollaps ein Absinken der mitotischen Aktivität der Matrix deutlich.

Die Frage der Abhängigkeit des Haarwachstums der Albinomaus vom Geschlecht wird nur von wenigen Autoren berührt. Für die junge weibliche Albino-Ratte erkannte Butcher (1934) bis zum Eintritt der Pubertät eine Beziehung des Haarzyklus zur Wachstumsaktivität des Ovars. Klinken-Rasmussen (1954) zeigte für Mäuse einen gewissen Unterschied der Geschlechter beim Wiedereinsetzen der mitotischen Aktivität nach Ablauf des ersten Haarzyklus. Die Zunahme der Mitoserate in der 4. Lebenswoche (Beginn des 2. Zyklus) verlief bei männlichen Mäusen intensiver als bei Weibchen. Das Gesagte gilt jedoch für die mitotische Aktivität im gesamten Follikel.

Bei der weiblichen Ratte sah Mohn (1958) ebenfalls ein gewisses verzögertes Einsetzen der jeweiligen Haarwachstumswellen gegenüber den Männchen. Er bestätigte damit ähnliche Befunde von Borum (1954), Emmens (1942), Fraser und Nay (1953 und 1955). Dieke (1947 und 1948) fand dagegen bei der Ratte keine Geschlechtsunterschiede im Haarwachstum.

Die einzelnen Aussagen dieser Autoren sind schwer zueinander in Beziehung zu bringen. Um eventuelle Fehlerquellen auszuschließen, wurden in den eigenen Versuchen nur männliche Mäuse verwandt.

#### 4. Die Blutversorgung des Follikels und das Problem der Induktion des Haarzyklus

Es ist verständlich, daß ein aktives System wie der Haarfollikel, insbesondere die Matrix, eine entsprechende Blutversorgung beansprucht. Mit dem Beginn der Haarproliferation tritt das Kapillarnetz der Haut deutlich in Erscheinung. Bullough und Laurence (1958) weisen darauf hin, daß im Gegensatz zu älteren Auffassungen keine neuen Kapillaren entstehen. Man muß annehmen, daß das vorhandene Kapillarsystem erweitert wird. Mottram zeigte 1945, daß mit Erscheinen von Kapillaren um die aktiven Follikel die Kapillaren der Coriumpapillen weniger deutlich zu erkennen sind. Die Blutversorgung des aktiven Follikels kann wohl auf Kosten der Epidermis intensiver gestaltet werden.

Es scheint demnach verständlich, daß Haddow und Rudall (1945) und Haddow et al. (1945) bei Versuchen, die den Verlauf der Haarwachstumswellen von Ratten verfolgten, in den Hautgebieten eine verstärkte Vaskularisierung vorfanden, die sich gerade im aktiven Haarwachstumsstadium befanden. Ihrer Folgerung jedoch, daß der zyklische, wellenförmige Ablauf des Haarwachstums auf rhythmische Veränderungen in der Verteilung des Blutes um die Haarfollikel zurückzuführen sei, steht die Auffassung von Bullough und Laurence (1958) entgegen. Sie machten es wahrscheinlich, daß der primäre Reiz, durch den der ruhende Follikel zu neuer Aktivität gezwungen wird, nicht vom Kapillarsystem ausgeht. Schon 1949 zeigten Durward und Rudall, daß dieser Reiz nicht nervöser Art sein kann (Durward und Rudall 1949, 1950) und daß er nicht durch Diffusion von Substanz von Follikel zu Follikel verursacht wird. Bullough und Laurence stellten die Hypothese auf, die Anreiz und Kontrolle des Follikelwachstums und der Veränderungen in der Subcutis in die bindegewebige Papille lokalisiert. Auch

die Erkenntnisse aus Versuchen nach chemischer Zerstörung der Papille (Braun - Falco und Theisen 1959) sprechen dafür, daß die Papille für das Wiedereinsetzen des neuen Haarwachstums mitverantwortlich ist. Die Frage, wie die mitotische Aktivität mit Beginn des Anagen letztlich induziert wird, wurde bisher jedoch noch nicht geklärt.

## 5. Die Bedeutung der mechanischen Epilation als Methode zur Synchronisation des Haarzyklus

Wenn nach experimentellen Arbeiten vergleichbare Aussagen gemacht werden sollen, muß dafür gesorgt werden, daß sich die Experimente auf eine einheitliche Versuchsgrundlage beziehen. So werden Untersuchungen über das Haarwachstum, besonders die übereinstimmende zeitliche Festlegung der einzelnen Wachstumsphasen des Haares, durch das gleichzeitige Vorhandensein verschiedener Phasen in einem bestimmten Hautareal erschwert. Man hat sich deshalb bemüht, Methoden zu schaffen, mit denen es gelingt, in einem bestimmten Hautbereich das Haarwachstum zu synchronisieren.

Schon 1890 beschrieb Giovannini die Tatsache, daß Haarfollikel auf die Epilation mit einer heftigen mitotischen Aktivität reagieren. Collins (1918) und David (1934) zeigten, daß das Auszupfen von Haaren das Wachstum der Haare der nächsten Generation in Gang bringt. Epilation in der Ruhephase des Wachstumszyklus, d.h. eines ausgebildeten Kolbenhaares bewirkt bei der Maus unmittelbar den Beginn eines neuen Zyklus (Chase 1954). Dieser verläuft völlig analog dem physiologischen Zyklus, der am Ende der Telogenphase des ausgezupften Haares durch physiologischen Reiz eingetreten wäre. Die Veränderungen der Epidermis, der Talgdrüsen, des Corium und der Fettschicht der Haut nach Epilation entsprechen denen, die auch im Verlauf eines durch physiologischen Reiz ausgelösten Haarzyklus abgelaufen wären. "Verletzung (injury) und Anreiz (stimulation) sind nur graduell verschieden . . . . das Auszupfen des Kolbenhaares ist eine mildere Art von Verletzung, aber unmittelbar danach erfahren alle epithelialen Komponenten einen Ausbruch mitotischer Aktivität, wie im Falle des spontanen Reizes." (Chase 1954, S.123).

Nach Auszupfen eines noch wachsenden Haares dauert die Erholung des Follikels bis zum Einsetzen des Wachstums länger, da durch Mitentfernung des gesamten unteren Follikels eine viel stärkere Verletzung gesetzt wird (Chase 1954). Chase, Montagna und Malone (1953) untersuchten die Veränderungen der Haut während der ersten beiden Haarwachstumszyklen an nicht

epilierten Mäusen, außerdem während eines Zyklus nach Epilation von Kolbenhaaren. In beiden Fällen wurden die gleichen Beobachtungen gemacht. Chase (1954) wies darauf hin, daß die Entwicklungsgeschichte der Follikel für die basale Schicht der Epidermis, für die äußere Wurzelscheide, für den Keim, für die peripheren Zellen der Talgdrüse und später für den Bulbus eine deutliche morphologische Übereinstimmung erkennen läßt. Ebenso zeigen diese Teile des Keimepithels eine funktionelle Beziehung. So werden durch die Epilation sowohl auch durch den spontanen Reiz nicht nur das Haarkeimepithel, vielmehr alle vier Komponenten angeregt (Chase 1954). Im frühen Anagen (I, II, III) besteht mitotische Aktivität in der basalen Schicht der Epidermis, der äußeren Wurzelscheide, dem Keim und in den peripheren Zellen der Talgdrüse. Fettschicht und Corium zeigen im Anagen II bis III den Beginn ihrer Dickenzunahme. Mit der Haarbildung (Anagen IV) fällt die Epidermisdicke plötzlich auf ihre Höhe ab, die sie im Telogen innehat (Chase, Montagna und Malone 1953). Die Mitoserate in der äußeren Wurzelscheide nimmt ab. Die mitotische Aktivität wird fast völlig auf die Matrix des Bulbus beschränkt. Nach Chase, Rauch und Smith (1951) hat der Follikel seine größte Länge erreicht. Das Corium ist jetzt etwa um die Hälfte dicker, die Fettschicht erreicht das Zwei- oder Dreifache ihrer ursprünglichen Dicke (Chase, Montagna und Malone 1953). Nach Andreasen (1953) erreicht die Gesamthaut ihre größte Dicke jedoch erst im Anagen VI, am 12. Tag des Zyklus. Von den meisten Autoren (Chase, Montagna und Malone 1953, Butcher und Grokoest 1941, Had-dow et al. 1945, Durward und Rudall 1949) wird die Dickenzunahme des Corium und des subcutanen Fettgewebes durch die gesteigerte Blutversorgung während des Follikelwachstums, durch Erhöhung der Gewebsflüssigkeit im Corium und durch eine massive Fettspeicherung erklärt. Borodach und Montagna (1956) machen für die Dickenzunahme im Bereich der Subcutis jedoch das Einwachsen der Follikel in die Subcutis und die dadurch bedingte Verdrängung des Fettes verantwortlich. Die Fettsubstanzen sollen dabei quantitativ nicht zunehmen (Borodach und Montagna 1956).

Während der letzten Stadien des Anagen nimmt die Epidermis gewöhnlich noch geringfügig an Höhe ab, so daß sie dünner als normalerweise im Ruhestadium sein kann (Chase, Montagna und Malone 1953). Im Catagen erreicht sie jedoch wieder die Dicke von etwa  $25\mu$  (Chase, Montagna und Malone 1953), welche sie während des Telogen beibehält. Fettschicht und Corium nehmen im Catagen auf ihre Telogendimension ab.

Zusammenfassend zeigt sich für den Haarzyklus sowohl nach als auch ohne

Epilation mitotische Aktivität aller Teile des Keimepithels im frühen Anagen, während die Dickenzunahme des Corium und der Fettschicht dem Follikelwachstum parallel zu laufen scheint. Das Wachstum, das durch Epilation hervorgerufen wird, beginnt meist 1-2 Tage nach dem Reiz des Auszupfens (Chase, Rauch und Smith 1951). Es müssen jedoch Follikel im Kolbenhaarstadium ausgerissen werden, um einen dem physiologischen Wachstumsreiz möglichst nahekommenden Reiz zu setzen. Man trifft, wie schon erwähnt, im späten Telogen der ersten beiden Haargenerationen alle Follikel eines bestimmten Hautareals im Kolbenhaarstadium. Die Follikel eines epilierten Gebietes finden sich jetzt in gleicher Phase (Collins 1918). Sie wurden durch die Epilation synchronisiert und entwickeln sich auch im Verlauf aller späteren Haargenerationen unabhängig vom Haarwachstum des übrigen Körpers (David 1934).

## 6. Die Bedeutung des Mitosehemmers Colchicin als Hilfsmittel zum Studium der Mitoserate im Haarfollikel

Die unter physiologischen Bedingungen in der Epidermis, im Follikel und in der Matrix vorgefundenen Mitosen sind wegen ihrer geringen Anzahl wenig geeignet, als Grundlage zur statistischen, graphischen oder rechnerischen Auswertung zu dienen. Zu Untersuchungen der Mitoserate an Versuchstieren macht man sich deshalb die hemmende Wirkung des Colchicin auf den Ablauf des Kernteilungsprozesses zunutze. Dustin (1934 und 1939), Lits (1934), Brues (1936), Sentein' (1942 a, b) erkannten, daß das Colchicin die Mitosen in der Metaphase anzuhalten vermag. Man suchte darauf nach einer Methode, mit der es möglich ist, alle in einer bestimmten Zeit anlaufenden Kernteilungen in einer bestimmten Phase anzuhalten, ohne dabei die Zahlenverhältnisse der normalen Mitoserate zu verfälschen. Zwei Voraussetzungen müssen dabei erfüllt werden (Bullough 1949 d): erstens muß das richtig dosierte Colchicin jede Mitose anhalten, welche die Metaphase erreicht und zweitens darf es die Zahl der ruhenden Zellen, die in die Metaphase eintreten, weder vermehren noch vermindern. Auf den Arbeiten von Dustin (1925, 1929, 1934) und Lits (1934) aufbauend, gab Allen (1937) für die Maus eine Dosis von 0,1 mg Colchicin zum Zwecke des Anhaltens aller Mitosen in der Metaphase als vernünftige Dosis an. Das Colchicin wurde in Aqua dest. oder Kochsalz subcutan appliziert und über eine Zeit von 9 1/2 Stunden einwirken lassen. Bullough fand jedoch 1949 in einer Versuchsserie (1949 c, d), daß das so angewandte Colchicin nicht nur die Mitosen in der Metaphase

anhält, sondern auch die Zahl der ruhenden Zellen, die in die Prophase eintreten, herabsetzt. Storey und Leblond (1951) sahen nach sechsständigem Einwirken von Colchicin ebenfalls ein Absinken der Zahl der Metaphasen, nehmen jedoch an, daß ein Teil der durch Colchicin in der Metaphase festgehaltenen Kernteilungen nach der Sechsstundenperiode pyknotisch wird und als Metaphase nicht mehr zu erkennen ist.

Während Leblond und Stevens (1948) die Wirkungsdauer des Colchicins zur unverfälschten Hemmung aller Mitosen in der Metaphase mit 6 Stunden begrenzten, stellte Bullough (1949 d) folgendes fest: Eine Wirkungsdauer von 0,1 mg Colchicin über eine Periode von 4-5 Stunden ergibt bei der Maus keine sichtbare Änderung der epidermalen Mitoserate vom Normalen. Während dieser Periode werden alle oder die meisten epidermalen Mitosen in irgendeinem Stadium nach der Prophase angehalten. "Nach dieser Fünfstundenperiode hemmt das Colchicin die mitotische Aktivität, indem es verhindert, daß mehr ruhende Zellen in die Prophase eintreten." (Bullough 1949 d, S.290). Bis eine Teilung die Metaphase erreicht, ist innerhalb der Fünfstundenperiode die blockierende Wirkung des Colchicins nicht zu bemerken. Jedoch gelingt es nach Bullough einer Anzahl von Zellteilungen, die Metaphase zu durchlaufen, um die Ana- oder Telophase zu erreichen. Die Möglichkeit, daß einige dieser Teilungen beendet werden, wird nicht ausgeschlossen.

De Harven (1956) verwies auf die Stresswirkung des Colchicins. Er stellte jedoch für die Dosis von 1 mg Desacetyl-N-methylcolchicin pro kg Ratte intraperitoneal injiziert keinen bemerkenswerten Stresseffekt fest. Für vereinzelt dennoch aufgetretene Stresssymptome ließ er offen, ob das Colchicin oder die experimentellen Manipulationen die Ursache waren. Nach den Arbeiten von Bullough (1949 d) zeigten die Mäuse nach subcutaner Injektion der erwähnten Dosis von 0,1 mg Colchicin nach der Fünfstundenperiode schweres nervöses Darniederliegen, das mit dem Tode enden kann. Bullough (1949 d) hält es für möglich, daß diese Schockwirkung ebenso wie die hemmende Wirkung des Colchicins auf das Eintreten ruhender Zellen in die Prophase nach der Vier-Fünfstundenperiode durch das Auftreten eines Oxydationsproduktes, des toxischen Oxydicolchicin (Goodman und Gilman 1941), mitbedingt ist. Außerdem stellte Bullough fest, daß die Blutzuckerkonzentration nach mindestens sechsständiger Einwirkung der besagten Colchicindosis absinkt, was die Mitoserate wesentlich beeinflussen kann (Bullough 1949 d).

Aus dem Beschriebenen geht also hervor, daß die Periode von 9 1/2 Stunden,

wie sie von Allen (1937) als Wirkungsdauer des Colchicins zur Mitosehemmung angegeben wurde, zweifach zu lang ist. 0,1 mg Colchicin darf auf die Maus nicht länger als 4-5 Stunden einwirken, wenn das Abweichen der Mitoserate vom Normalen durch die erwähnten Nebenwirkungen des Colchicin ausgeschlossen werden soll.

## 7. Ergebnisse bisheriger spezieller Untersuchungen der morphologischen Verhältnisse des Haarbulbus der Albino-Maus

Auf die morphologische Kontinuität der Komponenten des Keimepithels und auf ihre funktionelle Beziehung während des frühen Anagen wurde schon hingewiesen. Ebenso wurde gezeigt, daß sich mit dem Beginn des Haarwachstums die mitotische Aktivität auf den Bulbus konzentriert. Da diese Arbeit sich mit der mitotischen Aktivität des Bulbus während des Wachstumszyklus des Haares beschäftigt, müssen einige Ergebnisse spezieller wissenschaftlicher Untersuchungen des Bulbus noch erwähnt werden.

Als erster beschrieb Giovannini (1890) die Mitosen im Bulbus in ihrer charakteristischen Anordnung um die Papille und erkannte, daß sie deren Spitze nicht überschreiten. Auch Bullough und Laurence (1958) begrenzten die Matrix innerhalb des Bulbus durch die Höhe der Papillenspitze, während Auber (1952), Montagna (1956), Montagna und van Scott (1958) diese Grenze im Bereich des größten Durchmessers der Papille sahen.

Den Werdegang der Zellen durch die mitosefreie Zone der Differenzierung bis ins Haar (oder innere Wurzelscheide) verfolgte Montagna (1956) und unterschied vier Regionen (Montagna 1956, Montagna und van Scott 1958):

1. Praeelongationsregion: Die Zellen ordnen sich senkrecht und werden etwas größer.
2. Region der zellulären Streckung: Die Zellen werden in die Länge gezogen, die Zellgrenzen sind scharf.
3. Praekeratinisationsregion: Die Fibrillen werden größer, färben sich mit basophilen Farbstoffen.
4. Verhornungsregion (keratogene Zone): Die Zellen werden hyaliniert.

Die letzte Zone reicht nach Montagna (1956) bis zu einem Drittel der Höhe zwischen Papillenspitze und Hautoberfläche.

Innerhalb der Matrix des ausgewachsenen, vollaktiven Follikels beschrieben Bullough und Laurence (1958) ein säulenartiges Epithel von anscheinend statischen Zellen, welche die Papille einhüllen. Die durch Teilung dieser Zellen entstehende neue Zellschicht ergibt wieder eine Reihe parallel zur Papillenoberfläche liegender Zellen, die jedoch nach außen gedrängt ist. Bullough und Laurence (1958) beschrieben weiter eine Drehung des Längsdurchmessers dieser Zellen von horizontal nach vertikal, je weiter die Zellen nach außen und oben gelangen. Dadurch werden die Zellen der basalen (papillennahen) Schicht, welche senkrecht auf der Papillenoberfläche stehen, in konzentrischen Schichten angeordnet, in welchen die Zellen nun parallel zur Follikelachse ausgerichtet sind (vgl. Praeelongationsregion, Montagna).

Bullough und Laurence (1958) zählten im ausgewachsenen Haarbulbus zur Zeit der Haarproliferation 18 Mitosen innerhalb 4 Stunden nach Colchicin-Injektion (in einem durchschnittlichen, wahllosen Schnitt von  $7\mu$  Dicke). Nach ihren Untersuchungen treten in diesem Zeitraum 30% der Matrixzellen in Zellteilung ein. Sie werden hauptsächlich in der Metaphase angehalten.. Unter der Voraussetzung, daß alle Matrixzellen omnipotent sind, würde das bedeuten, daß jede Matrixzelle annähernd alle 13 Stunden eine Teilung durchläuft.

Von diesen Erkenntnissen ausgehend, versuchten Bullough und Laurence (1958) die Dauer einer Mitose annähernd zu errechnen: "Ungefähr 4, 5 Mitosen erreichen pro Stunde die Metaphase, aber man kann zu irgend einem Zeitpunkt in Abwesenheit von Colchicin nur ungefähr zwei Mitosen in irgend einer Phase zwischen Pro- und Telophase sehen. Daher muß jede Mitose normalerweise innerhalb 15-30 Minuten beendet sein." (Bullough und Laurence 1958, S.177). Sowohl die hohe Zahl der Zellen, die täglich in die Zellteilung eintreten, als auch die große Geschwindigkeit, mit der die Mitosen beendet werden, zeigen die ungewöhnliche Aktivität der Haarmatrixzellen.

Die Angaben der bisherigen Arbeiten über die Mitoserate im Bulbus während eines durch Epilation ausgelösten Haarwachstumszyklus beruhen oft auf Schätzungen und gelten nur für einzelne Phasen. Sie sollen in der vorliegenden Arbeit durch exakte Zählungen in allen Stadien des Zyklus ergänzt werden.

## II. VERSUCHSANORDNUNG UND ERGEBNISSE

Es besteht kein Zweifel daran, daß die Veränderungen des Haares und der Epidermis letzten Endes einen Ausdruck unterschiedlicher mitotischer Aktivität in den Keimschichten der betreffenden Hauteile darstellen. Indessen fehlt bislang eine exakte Beobachtung der Mitosezahlen in der Haarmatrix während des gesamten Ablaufes eines Haarzyklus, der durch Epilation hervorgerufen wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde aus diesen Gründen der mitotischen Aktivität in der Haarmatrix besondere Aufmerksamkeit geschenkt und diese über den gesamten Haarzyklus hinweg verfolgt.

### 1. Versuchsanordnung

Zu den eigenen Untersuchungen wurden siebzig reinrassige, männliche Albinomäuse vom Stamm C3H/Hen verwandt. Die Tiere waren zwischen 23 und 25 Tagen alt, befanden sich also im Telogen (Kolbenhaarstadium) des ersten Zyklus, als sie an einem Tag im Bereich eines etwa 3-4 qcm großen Bezirkes über der caudalen Rückenpartie epiliert wurden. An jedem zweiten Tag der Folgezeit wurde nunmehr je 3 Mäusen (a, b, c) 0,1 mg Colcemid in 0,25 ccm physiolog. NaCl-Lösung subcutan in die behaarte, obere Rückenpartie injiziert. Die Tiere wurden zusammen mit zwei unbehandelten Tieren (d, e) vier Stunden nach der Injektion durch Nackenschlag getötet. Von jedem Tier wurden symmetrisch rechts und links zwei Hautläppchen (bis auf die Fascie) aus der epilierten Rückenpartie entnommen. Die Hautläppchen wurden auf Korkplatten aufgesteckt, ohne die Haut jedoch einer Spannung auszusetzen und 12 Stunden in 10%iger Formalinlösung fixiert. Sie wurden dann in Alkohol in steigender Konzentration entwässert und in Paraffin (bei 60<sup>0</sup>, 12 Stunden) eingebettet. Von jedem Hautläppchen wurden mindestens 25 Serienschnitte (von jedem Tier also 50) von 5  $\mu$  Dicke gemacht. Die Schnittebene lag dabei sowohl senkrecht zur Hautoberfläche als auch möglichst in der Achse der Haarfollikel. Die Schnitte wurden in üblicher Weise entparaffiniert und mit Haemalaun nach Hansen (10 min.) und 0,1% Erythrosin (2 min.) gefärbt. In aufsteigender Alkoholreihe wurde entwässert, der Alkohol durch Xylol entzogen. Die Präparate wurden schließlich mit Kanadabalsam eingeschlossen.

Von jedem Hautläppchen wurden die Mitosenzählungen von 25 Bulbi verwandt (50 Bulbi von jedem Tier). Alle Serienschnitte wurden durchgemustert, jeder

vierte Schnitt wurde ausgezählt, um auf jeden Fall zu verhindern, daß Mitosen eines Follikels doppelt gezählt wurden. Die Follikel wurden dabei wahllos in ihrer Reihenfolge im Schnitt aufgesucht. Alle Zählungen wurden von zwei Personen doppelt durchgeführt.

Für jedes Tier wurde aus 50 Bulbuszählungen der Mittelwert für die Mitosezahl im Bulbus der betreffenden Maus errechnet. Das arithmetische Mittel aus der durchschnittlichen Mitosezahl der Mäuse a, b, c ergab den Mittelwert für die mit Colchicin behandelten Tiere einer Gruppe. Die Standardabweichung und die Signifikanz dieser Werte wurde nach der Methode von Lord (1947) für kleine Tierkollektive berechnet.

Die gleichen Berechnungen wurden für die unbehandelten Tiere d, e durchgeführt. Insgesamt wurden 3500 Follikelschnitte ausgezählt.

## 2. Ergebnisse

2. Tag nach Epilation (Ende des Anagen I) Versuchsgruppe 1, 5 Mäuse: a, b, c mit Colchicin behandelt; d, e unbehandelt.

Klinisch ist die epilierte Stelle reizlos, unversehrt und nackt. Das histologische Bild zeigt kurze Follikel, deren untere Enden im Corium liegen. Papillenzellen sind im Bereich der Follikelbasis zu sehen, vereinzelt werden sie von dem sich bildenden Bulbus umschlossen. Corium und subcutanes Fettgewebe zeigen keine Besonderheiten.

Die durchschnittliche Mitosezahl im Bereich des unteren Follikels der mit Colchicin behandelten Mäuse a, b, c liegt bei 2, die der unbehandelten Mäuse d, e um 0, 2.

4. Tag nach Epilation (Anagen III) Versuchsgruppe 2, 5 Mäuse s.o.

Die epilierte Stelle ist klinisch reizlos und nackt. Die Basis der Follikel liegt in den meisten Präparaten in Höhe der Corium-Subcutisgrenze, teilweise schon im Fettgewebe und ist vielfach als Bulbus ausgebildet. Die Mitosen sind im Bereich solcher Bulbi auf deren unteren Teil beschränkt. Wenn Papillen angeschnitten sind, kann man erkennen, daß sich die überwiegende Zahl der Mitosen unterhalb des größten Durchmessers der Papille befindet. Vereinzelt überschreiten Mitosen diese Grenze. Über der Papillenspitze werden jedoch keine Mitosen gefunden. In vielen Follikeln zeigt sich im oberen Bereich des Bulbus eine Keratinkuppel. Die Stärke von Corium und subcutanem Fettgewebe hat gegenüber Versuchsgruppe 1. mäßig zugenommen.

Die durchschnittliche Mitosezahl des unteren Bulbusabschnittes (Matrix) der Mäuse a, b, c, die mit Colchicin behandelt wurden, liegt bei 4, die der un-  
behandelten Mäuse d, e bei 0, 4.

6. Tag nach Epilation (Beginn des Anagen IV) Versuchsgruppe 3, 5 Mäuse  
s. oben (siehe Abbildung V<sup>+</sup>).

Die epilierte Stelle ist makroskopisch unverändert. Die Follikelbasis zeigt  
deutlich Bulbusstruktur und liegt tief im subcutanen Fettgewebe, oft im Be-  
reich des Panniculus carnosus. In fast allen Bulbi ist eine schmale, langge-  
streckte Papille angeschnitten. Die meisten Mitosen im Bulbus liegen unter-  
halb des größten Durchmessers der Papille.

Die Keratinkuppel hat sich gestreckt und kann in innere Wurzelscheide und  
Haarschaft differenziert werden. Der Haarschaft hat in vielen Follikeln die  
Talgdrüsenbasis erreicht. Corium und vor allem das subcutane Fettgewebe  
zeigt einige weite, blutgefüllte Kapillaren.

Die durchschnittliche Mitosezahl im Bereich der Matrix der mit Colchicin be-  
handelten Mäuse a, b, c liegt bei 8, die der unbehandelten Tiere d, e bei  
0, 8.

8. Tag nach Epilation (Anagen V) Versuchsgruppe 4, 5 Mäuse s. oben.

Die epilierte Stelle ist makroskopisch unverändert und nackt. Die Follikel  
sind gegenüber dem 6. Tag länger geworden. Corium und Fettschicht haben  
ebenfalls an Dicke zugenommen und zeigen deutlich blutgefüllte Kapillaren.  
In fast allen Bulbi ist eine schmale Papille angeschnitten, die oft exzentrisch  
erscheint. Die Mitosen der Bulbi zeigen sich hauptsächlich unterhalb des größ-  
ten Durchmessers der Papille. Der Bulbus selbst erscheint kräftig und hat sei-  
nen größten Durchmesser erreicht. Die Haarspitze steht über der Talgdrüse,  
in den meisten Follikeln in Höhe der Epidermis.

Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix der mit Colchicin behandelten  
Mäuse a, b, c liegt bei 9, die der unbehandelten Mäuse d, e bei 1.

10. Tag nach Epilation (Anagen VI) Versuchsgruppe 5, 5 Mäuse s. oben.

Makroskopisch ist im Bereich der epilierten Stelle ein feiner kurzer Flaum sicht-

---

<sup>+</sup> Alle Abbildungen und Tabellen zu den Ergebnissen befinden sich am  
Schluß der Arbeit.

bar. Mikroskopisch ist zu erkennen, daß fast alle Haare über die Epidermis hinausragen. Die Follikel haben sich noch weiter gestreckt. Ebenso ist auch im Bereich der subcutanen Fettschicht eine Dickenzunahme gegenüber Versuchsgruppe 4 zu erkennen. Gefäße im Bereich der Fettschicht treten deutlich hervor. Der Bulbus ist kräftig, zeigt intensive mitotische Aktivität. Die Mitosen sind deutlich in beschriebener Weise angeordnet, die Papille ist meist exzentrisch.

Die durchschnittliche Mitosenzahl der Matrix der mit Colchicin behandelten Mäuse a, b, c liegt bei 14, die der unbehandelten Mäuse d, e bei 1, 5.

12. Tag nach Epilation (Anagen VI) Versuchsgruppe 6, 5 Mäuse s. oben (siehe Abbildung VI).

Der Follikel erscheint noch länger. Die Fettschicht hat an Dicke noch zugenommen. Der kräftige dicke Bulbus zeigt seine höchste mitotische Aktivität. Im Bulbus ist wie bisher eine deutliche Matrixregion unterhalb des größten Durchmessers der Papille von einer mitosefreien Zone darüber zu erkennen. Die Papille ist äußerst dünn und exzentrisch. In Corium und Subcutis sieht man deutlich weite blutgefüllte Kapillaren.

Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix der mit Colchicin behandelten Mäuse a, b, c hat ihr Maximum mit etwa 17 Mitosen pro Follikel erreicht, ebenso die Mitosezahl der Matrix der unbehandelten Mäuse d, e mit durchschnittlich 1, 75 Mitosen pro Follikel.

14. Tag nach Epilation (Anagen VI) Versuchsgruppe 7, 5 Mäuse s. oben.

Das Gesamthautorgan hat seine größte Dicke erreicht. Blutgefäße im Corium und im subcutanen Fettgewebe treten deutlich hervor. Die Follikellänge ist jetzt maximal. Der Bulbus (wie bisher tief in der Fettschicht gelegen) ist kräftig und zeigt im Bereich der Matrix intensive mitotische Aktivität.

Die durchschnittliche Mitosenzahl der Matrix der mit Colchicin behandelten Mäuse a, b, c liegt bei 15, die der unbehandelten Mäuse d, e bei 1, 5.

16. Tag nach Epilation (Anagen VI) Versuchsgruppe 8, 5 Mäuse s. oben.

Im histologischen Bild zeigt sich gegenüber dem 14. Tag nach Epilation keine wesentliche Veränderung.

Die durchschnittliche Mitosenzahl der Matrix ist mäßig gesunken und liegt für die Mäuse a, b, c bei 13, für die Mäuse d, e bei 1, 2.

18. Tag nach Epilation (Ende des Anagen VI)      Versuchsgruppe 9, 5 Mäuse s. oben.

Das histologische Bild ist nicht wesentlich von dem der Versuchsgruppen 7 und 8 verschieden. Die Papille ist sehr eng, sie tritt im Bild des Bulbus oft wenig hervor, ihre Zellen sind schmal und spindelförmig. Die durchschnittliche Aktivität in der Matrix hat wiederum geringfügig abgenommen.

Der Durchschnittswert für die Matrix der mit Colchicin behandelten Mäuse a, b, c liegt bei 12, der der unbehandelten Mäuse bei 1.

20. Tag nach Epilation (Catagen)      Versuchsgruppe 10, 5 Mäuse s. oben.

Das Gesamthautorgan ist wesentlich dünner, was vor allem auf einem Schwund des subcutanen Fettgewebes beruht. Das Corium hat jedoch auch an Dicke abgenommen.

Bei 16% der ausgezählten Follikel aller 5 Mäuse sind noch typische Bulbi im subcutanen Fettgewebe zu erkennen. 84% der Follikel zeigen keinen Bulbus mehr, sie befinden sich im Stadium der Umwandlung zum Kolbenhaar.

Man sieht in Bulbushöhe meist einen Rest der Papille, deren Zellkerne pyknotisch sind. Die innere Wurzelscheide dieser Follikel ist in Auflösung begriffen. Die Haarkolben stehen etwa in Höhe der Corium-Subcutisgrenze. Im subcutanen Fettgewebe erkennt man bei den meisten dieser Follikel einen Strang aus epithelialen Zellen. Die auffällige Kapillarfüllung im Corium und in der Subcutis, wie sie seit dem 6. Tag nach Epilation beschrieben wurde, ist nicht mehr zu erkennen.

Für die mit Colchicin vorbehandelten Tiere a, b, c liegt die durchschnittliche Mitosezahl der Bulbi bei 1. Bei der Bewertung dieses Gesamtdurchschnittes aus allen ausgezählten Mitosen muß man jedoch berücksichtigen, daß der weitaus größte Anteil der Kernteilungen in den wenigen noch ausgebildeten Follikeln gefunden wurde. Diese zeigen mit etwa 8 Mitosen in der Matrix zwar ebenfalls ein deutliches Absinken der Mitosezahl zur vorigen Gruppe, stehen aber in ihrer Aktivität im deutlichen Gegensatz zum größten Teil aller Haarfollikel, die sich bereits im Kolbenhaarstadium befinden.

Diese 84% der Follikel zeigen im unteren Abschnitt des epithelialen Stranges eine durchschnittliche Mitosezahl von 0,2. In jedem 5. Kolbenhaarfollikel der mit Colchicin behandelten Mäuse wurde im unteren Abschnitt also noch eine Mitose gefunden. Der Vergleich zur Mitosezahl der Bulbi der vorigen Versuchsgruppe und wohl auch die Tatsache des Nebeneinanderexistierens von

Follikeln mit und ohne sichtbare Aktivität zeigt den plötzlichen Stop der Haarproliferation im Catagen.

Für die unbehandelten Tiere d,e ergibt sich analog dem Besprochenen folgendes: Durchschnittliche Mitosezahl aller Bulbi bei 0,1. Durchschnittliche Mitosezahl der Bulbi der noch aktiven Follikel bei 0,5. Die durchschnittliche Mitosezahl des basalen Epithelstranges der Kolbenhaarfollikel ergab 0,025 (etwa in jedem 40ten Kolbenhaarfollikel wurde am basalen Ende noch eine Mitose gefunden).

22. Tag nach Epilation (Telogen) Versuchsgruppe 11, 5 Mäuse s. oben  
(Siehe Abbildung VII).

Die Follikel befinden sich praktisch zu 100% im Kolbenhaarstadium. Das Gesamthautorgan hat gegenüber dem der Mäuse der vorigen Versuchsgruppe an Dicke noch mäßig abgenommen. Der Abschnitt des Follikels unterhalb der Talgdrüse (epithelialer Strang) hat sich deutlich verkürzt. Die Follikelbasis steht demnach jetzt höher, oberhalb der pyknotischen Papille, die meist innerhalb des Corium, im Bereich der Corium-Subcutisgrenze liegt. Der Haar Kolben befindet sich etwas unterhalb der Talgdrüse. Mitosen sind im Bereich der Follikelbasis auch bei den colchicinbehandelten Mäusen a,b,c nur noch selten zu finden.

Die durchschnittliche Mitosezahl der Follikelbasis der mit Colchicin behandelten Mäuse a,b,c liegt bei 0,1, die der unbehandelten Mäuse d,e bei 0,02.

24. Tag nach Epilation (Telogen) Versuchsgruppe 12, 5 Mäuse s. oben.

Die Dicke des Hautorgans bleibt konstant. Die Follikelbasis ist noch höher getreten. Überreste der Papille liegen jetzt hoch im Corium. Sonst gleicht das histologische Bild dem des 22. Tages nach Epilation.

Die durchschnittliche Mitosezahl der Follikelbasis der Mäuse a,b,c beträgt 0,067, die der Mäuse d,e 0,030.

26. Tag nach Epilation (Telogen) Versuchsgruppe 13, 5 Mäuse s. oben.

Das histologische Bild zeigt gegenüber dem 24. Tag nach Epilation keine Veränderung.

Die durchschnittliche Mitosezahl der Follikelbasis der mit Colchicin behandelten Mäuse a,b,c liegt mit 0,113 höher als am 24. Tag nach Epilation. Die Werte liegen jedoch innerhalb der normalen Schwankungsbreite; die Änderung

war nicht signifikant. Im Bereich der Follikelbasis der unbehandelten Mäuse d, e wurden keine Mitosen mehr gefunden.

28. Tag nach Epilation (frühes Anagen der neuen Haargeneration), Versuchsgruppe 14, 5 Mäuse s. oben.

65% der Follikel aller fünf Mäuse zeigen neue mitotische Aktivität im ganzen Follikel, vermehrt im Bereich unterhalb der Talgdrüse, wobei die Follikelbasis die meisten Mitosen zeigt. Diese steht in Höhe der Corium-Subcutisgrenze, deutlich tiefer als die der restlichen Kolbenhaarfollikel. Sie erreicht bei den meisten Follikeln eine Papille, deren Zellen gegenüber den Papillenzellen der Versuchsgruppen 10-13 heller erscheinen und deutlicher hervortreten. Die Kerne sind abgerundet, weniger spindelförmig. Der Haarkolben steht in den meisten wiederwachsenden Haaren in Höhe der Talgdrüsenbasis, somit etwas höher als in den noch inaktiven Haaren, in welchen der Haarkolben die Höhe der Talgdrüsenbasis nicht ganz erreicht.

35% der Follikel der Versuchsgruppe 14 zeigen histologisch noch das Bild des ruhenden Kolbenhaarfollikels, welcher vom 22. Tag nach Epilation an beschrieben wurde.

Die durchschnittliche Zahl der Mitosen der Basis des Follikels der mit Colchicin behandelten Mäuse a, b, c zeigt einen deutlichen, signifikanten Anstieg gegenüber der vorigen Gruppe und liegt bei 2. Dabei zeigen die wiederwachsenden Haare im Bereich ihrer Bulbi durchschnittlich 2,71 Mitosen pro Follikel. Diese Zahl liegt zwischen den durchschnittlichen Mitosewerten der Versuchsgruppen 1 und 2, entspricht also dem frühen Anagen. Auf den basalen Abschnitt der Follikel der noch ruhenden Haare entfallen durchschnittlich 0,15 Mitosen. Dieser Wert liegt im Bereich der durchschnittlichen Mitosezahl der vorherigen Gruppe. Diese Follikel befinden sich also nach histologischem Bild und Mitoserate noch im Telogenstadium.

Der 28. Tag nach Epilation zeigt also neue mitotische Aktivität in 65% der Follikel. Ihr histologisches Bild und die Mitosezahl entspricht dem frühen Anagen. Auch das gleichzeitige Vorhandensein noch relativ vieler ruhender Follikel der Telogenphase deutet darauf hin, daß mit dem 28. Tag nach Epilation gerade das Stadium der Aktivierung des neuen Haarwachstums getroffen wurde. Corium und Subcutis zeigen das Bild, wie es seit dem 22. Tag beschrieben wurde.

In den nicht mit Colchicin behandelten Mäusen d, e ist die durchschnittliche Mitosezahl in der Basis der Follikel aller fünf Mäuse gegen den 26. Versuchs-

tag mit 0,180 Mitosen pro Follikel ebenfalls signifikant erhöht.

Die Tabellen I und II fassen die Ergebnisse der Mitosezählungen im Bereich der Haarmatrix zahlenmäßig zusammen. Die nicht signifikante Änderung der Werte von Versuchsgruppe zur nächsten Versuchsgruppe im Bereich des Anagen, vom 4. bis zum 16. Tag nach Epilation darf nicht zu dem Schluß verleiten, daß hier keine wirkliche Änderung der Zahlenwerte vorgelegen habe. Die negative Signifikanz hat ihre Ursache in der geringen Differenz der Zahlenwerte von Gruppe zu Gruppe. Die Änderung einer Gruppe zur übernächsten war immer signifikant. Für die gesamte Versuchsreihe zeigt die graphische Darstellung (siehe Abbildung I und II) deutlich das kontinuierliche Ansteigen der Mitosewerte des Bulbus zu einem Maximum am 12. Tag nach Epilation und ein anschließendes Abfallen bis zum 20. Tag (Catagen). Also noch in der Proliferationsphase des Haares sinkt die mitotische Aktivität bereits bis zum Einsetzen des Catagen ab. Darüber hinaus zeigt sich jedoch der Beginn des Catagen deutlich durch die große Differenz der Werte vom 18. auf den 20. Tag.

Vom 20. bis zum 26. Tag (vom Catagen bis zum Ende des Telogen) wird keine signifikante Änderung der Mitosewerte erwartet. Der Follikelbulbus zeigt während der Bildung des Kolbenhaares (Catagen) und während seiner Ruheperiode (Telogen) - wie schon besprochen - keine mitotische Aktivität. Der Beginn des Wachstums der neuen Haargeneration zeigt sich deutlich, durch wiederum signifikantes Ansteigen der Mitosezahl vom 26. zum 28. Tag nach Epilation (siehe Tabelle I und II und Abbildung I und II).

Zur folgenden Gegenüberstellung der Ergebnisse der Mitosezählungen in der Epidermis, in der äußeren Wurzelscheide (Helmut Ohnacker 1960) und im Haarbulbus siehe Abbildung I.

Während die kegelförmige Kurve für den Bulbus ihr Maximum am 12. Tag nach Epilation (Anagen VI) hat, zeigen die Kurven der Epidermis und des epidermishnahen Abschnitts des Follikels erhöhte mitotische Aktivität in den ersten Tagen nach Epilation (frühes Anagen) mit abfallender Tendenz und etwa gleichbleibendem Verlauf vom 14. Tag nach Epilation (spätes Anagen VI) an. Mit dem Beginn des neuen Haarwachstums (28. Tag nach Epilation) steigt die mitotische Aktivität in Epidermis und im oberen Follikelabschnitt wieder an. Die beiden letzten Kurven zeigen weitgehende Übereinstimmung in ihrem Verlauf.

Die Kurve des Abschnitts des Follikels von der Talgdrüse bis zum Bulbus zeigt ebenfalls ein Abfallen der maximalen mitotischen Aktivität zu Beginn des

Zyklus, wenn dieser Abfall auch im Vergleich zu Epidermis und epidermis-nahem Abschnitt des Follikels nicht so steil verläuft und die mitotische Aktivität längere Zeit, während des Follikelwachstums bis etwa zum 12. Tag nach Epilation, gegenüber dem ruhenden Follikel in einem wesentlich höheren Bereich bleibt. Dann nimmt auch in diesem, unterhalb der Talgdrüse gelegenen Teil der äußeren Wurzelscheide, die Mitosezahl deutlich ab. Mit dem Anagen der neuen Haargeneration zeigt sich hier wie in allen Komponenten des Keimepithels neue mitotische Aktivität.

Zur vergleichenden Betrachtung der Mitosezahlen der colchicinbehandelten Tiere und der Mitosezahlen der unbehandelten Tiere siehe Abbildung II. Beide Kurven zeigen analogen Verlauf. Bei den unbehandelten Tieren ergeben sich Mitosezahlen, die meist im Bereich eines Zehntels der entsprechenden Werte der mit Colchicin behandelten Tiere liegen (siehe Tabelle III).

Am 24. und am 26. Tag nach Epilation ergeben die ausgezählten Mitosewerte der colchicinbehandelten und der unbehandelten Tiere nicht das Verhältnis von 10:1. Das Auszählen von 50 Follikeln pro Maus genügt in diesen Fällen bei der äußerst geringen Anzahl der gefundenen Mitosen wohl nicht, um für die unbehandelten Tiere zu einem genauen Durchschnittswert zu gelangen.

Zur Colchicinmethode läßt sich sagen, daß sie an Hand ihrer größeren Zahlenwerte eine deutlichere Übersicht gibt und exakter die wirklichen Verhältnisse anzeigt. Der Vergleich mit den Ergebnissen der Zählungen der unbehandelten Tiere zeigt, daß die Colchicinmethode zu keiner Abwandlung der physiologischen Mitoseverhältnisse führt.

Die in dieser Arbeit vorgefundenen Zahlenverhältnisse zwischen den Mitosen und der Gesamtzellzahl der Matrix zeigt Tabelle IV.

Während der Wachstumsphase des Haares liegt der prozentuale Anteil der Mitosen an der gesamten Zellzahl der Matrix um 17%. Er ändert sich dabei analog den Werten der Mitosezählungen im Bulbus (siehe dazu Abbildung III).

Die Abbildung IV zeigt die Ergebnisse der Follikellängenmessung dieser Arbeit. Es wurden Follikel aller fünf Mäuse einer Versuchsgruppe gemessen und der Mittelwert für jede Versuchsgruppe bestimmt. Am 14. Tag nach Epilation (Anagen VI) zeigen die Follikel wie schon besprochen ihre größte Länge. Sie sind dabei etwa fünfmal so lang wie im Ruhestadium und im frühen Anagen.

### III. BESPRECHUNG UND ZUSAMMENFASSUNG

#### 1. Besprechung

##### a) Die Ergebnisse der Mitosezählungen der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu Ergebnissen aus der Literatur

Ein Vergleich der Ergebnisse von Mitosezählungen verschiedener Autoren mit den Zahlenwerten der Mitosen, wie sie in der eigenen Arbeit im Bereich der Haarmatrix gefunden wurden, stößt auf Schwierigkeiten. Es konnte keine vor-  
ausgegangene Arbeit gefunden und zum Vergleich herangezogen werden, welche Aussagen über die mitotische Aktivität in der Matrix während des Ablaufes eines gesamten Haarzyklus macht. Es konnten lediglich Vergleiche von Zahlenwerten während bestimmter Wachstumsphasen angestellt werden. Diese Vergleiche müssen jedoch unter Vorbehalt betrachtet werden, da von den einzelnen Untersuchern Tiere verschiedener Tierstämme benutzt wurden, die darüber hinaus verschieden vorbehandelt waren. Besonders muß erwähnt werden, daß viele Zählungen in Hautgebieten durchgeführt wurden, deren Haarwachstum nicht vorher durch Epilation synchronisiert worden war.

Bullough und Laurence (1958) fanden im ausgewachsenen, voll aktiven Follikel 4 Stunden nach Colchicinbehandlung (0,1 mg Colchicin in 0,25 ccm Kochsalzlösung subcutan) in einem Schnitt von 7  $\mu$  Dicke ungefähr 18 Mitosen. Die Untersuchungen wurden nach Rasieren eines bestimmten Hautareals durchgeführt, in einem Gebiet also, in dem Phasenverschiedenheit der einzelnen Follikel bestand. Der Prozentsatz der Mitosen an der Gesamtzellzahl der Matrix dieser Follikel wurde von Bullough und Laurence (1958) mit 30% errechnet. Montagna (1956) sah 5 Stunden nach Colchicinbehandlung nahezu 100% der Matrixzellen mitotisch aktiv. Strauss und Kligman (1954) injizierten 0,1 ccm Colchicininlösung 1:10 000 intra-  
cutan, und zwar am 9. und 14. Tag des Haarwachstumszyklus. 6 Stunden nach Injektion fanden sie 15% der Matrixzellen als Mitosen vor.

Trotz der erwähnten Vorbehalte, die bei dem Vergleich mit den eigenen Werten berücksichtigt werden müssen, ergibt sich für den ausgewachsenen Follikel in etwa eine Übereinstimmung in den Zahlen der vorgefundenen Mitosen. Zur Zeit der stärksten Haarproliferation im Anagen VI wurden in den eigenen Versuchen etwa 17 Mitosen in den Haarmatrix gefunden (Tabelle I).

Der von Bullough und Laurence (1958) mit 30% angegebene Anteil der Mitosen an der Gesamtzellzahl der Matrix wurde in den eigenen Versuchen

auch zur Zeit der stärksten Haarproliferation nie gefunden. Die eigenen Werte lagen am 8. Tag nach Epilation bei 13%, am 10. Tag bei 17% am 14. Tag bei 15,5% (Tabelle IV). Diese Zahlen liegen um den von Strauss und Kligman (1954) für den 9. und 14. Tag des Haarzyklus angegebenen Wert von 15%.

#### b) Das Verhalten der Mitosezahlen der Haarmatrix im Verlauf des Wachstumszyklus des Haares

Daß die vorliegende Arbeit die Verhältnisse der mitotischen Aktivität der Matrix während des gesamten Haarzyklus aufzeigen soll, wurde schon erwähnt. Die Betrachtung der Tabellen I und II und der Abbildungen I und II zeigt für die Haarmatrix ein Ansteigen der Mitosewerte vom Beginn des Zyklus bis zum 12. Tag nach Epilation (Anagen VI), weiter ein weniger steiles, doch deutliches Absinken der Werte während der letzten Tage der aktiven Proliferationsphase im Anagen VI bis zum 18. Tag nach Epilation. Vom 18. auf den 20. Tag (Übergang vom Anagen VI zum Catagen) erfolgt ein plötzlicher, rapider Abfall der mitotischen Aktivität. Vom 20. Tag an ist die Änderung der Mitosewerte bis zum Ende des Telogen nicht signifikant. Erst mit Einsetzen neuer mitotischer Aktivität am 28. Tag (frühes Anagen der neuen Haargeneration) zeigt sich vom 26. auf den 28. Tag ein wieder signifikantes Ansteigen der Mitosewerte.

Im wesentlichen entsprechen also die Ergebnisse der Mitosezählungen im Bereich der Matrix den Forderungen, wie sie nach histologischem Bild und bisherigen Kenntnissen vom Verlauf des Haarwachstums zu postulieren sind. Es wird deutlich, daß sich die Entwicklung des Mausehaares über eine aktive Phase (Anagen) und eine Ruhepause erstreckt, während der keine Haarproliferation mehr stattfindet. In bezug auf die aktive Haarproliferation schließt diese Ruhepause auch das Catagen ein. Hier wird zwar die Umwandlung zum Kolbenhaar vollzogen, eine mitotische Aktivität im Sinne einer Haarproliferation wird im Catagen jedoch nicht mehr gefunden.

Es muß hervorgehoben werden, daß das Catagen in den letzten Tagen des Anagen VI schon eingeleitet zu werden scheint. Wie erwähnt, sinken die Mitosewerte vom 14. Tag an während der letzten Tage des Anagen VI trotz histologisch einheitlichen Bildes der im vollen Anagenstadium befindlichen Haarfollikel signifikant ab. Die mitotische Aktivität bleibt jedoch auch während dieser letzten Tage des Anagen VI (14.-18. Tag nach Epilation) in einem höheren Bereich als alle Mitosewerte vor dem Anagen VI, so daß das Anagen VI als Phase des raschen Haarwachstums bestätigt werden kann. Der Beginn des Cata-

gen wird trotz der obenerwähnten Vorbereitung durch die größte Differenz der Mitosewerte während des gesamten Zyklus zwischen dem 18. und dem 20. Tag deutlich.

### c) Die Mitoseanordnung im Bulbus

Mit dem Erscheinen eines Haarbulbus, vereinzelt schon am 2. Tag nach Epilation (Ende des Anagen I), deutlich am 4. Tag nach Epilation (Anagen III) erkennt man die charakteristische Beschränkung der Mitose innerhalb des Bulbus auf dessen basalen Bezirk. Im Stadium intensiver Haarproliferation läßt sich anhand der höheren Anzahl der vorgefundenen Mitosen dieser Befund leicht bestätigen. Die Mitosen überschreiten dabei nur vereinzelt die von Montagna (1956) angegebene Grenzlinie im Bereich des größten Durchmessers der Papille. Oberhalb der Papillenspitze wurden nie Mitosen angetroffen (Grenzlinie nach Bullough und Laurence 1958). Der Bulbus des Follikels zeigt somit deutlich in seinem basalen Abschnitt die mitotisch aktive Matrix getrennt von der darüberliegenden mitosefreien Region der Differenzierung der Zellen (in Zellen des Haares und der inneren Wurzelscheide).

### d) Der Prozentsatz der Mitosen in der Matrix

Den Prozentsatz der Mitosen an der Gesamtzellzahl zeigt die Tabelle IV. Während der Wachstumsphase des Haares liegt der Wert nach den Zählungen der vorliegenden Arbeit bei etwa 17%, entspricht wie oben erwähnt der Angabe von Strauss und Kligman (1954) und steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Bullough und Laurence (1958), die 30% der Mitosen innerhalb der Matrix fanden.

Es erscheint wesentlich, daß die absoluten Mitosezahlen im Bulbus sich verhalten wie der jeweilige Anteil der Mitosen an der Gesamtzellzahl (Abbildung III). Nicht die hohe Zahl der vorgefundenen Mitosen allein ist letztlich ein Ausdruck erhöhter mitotischer Aktivität, es muß dazu eine Erhöhung des Mitosenanteils an der Gesamtzellzahl des betreffenden Gewebes gefordert werden.

Abbildung III zeigt für den Follikelbulbus zur Zeit der aktiven Haarproliferation (Anagen VI) den höchsten prozentualen Anteil der Mitosen an der Gesamtzellzahl der Matrix, wenn auch vom 12. Tag an eine absinkende Tendenz besteht. Ein mäßiges Absinken der Mitosezahlen vom 12. Tag nach Epilation wurde oben erwähnt (Überleitung zum Catagen), demzufolge muß auch bei

konstant bleibender Zellzahl der Matrix der prozentuale Anteil der Mitosen absinken.

Abbildung III zeigt jedoch bei zunehmender absoluter Mitosezahl in der Matrix bis zum 8. Tag einen relativ niedrigen prozentualen Anteil der Mitosen an der Gesamtzellzahl der Matrix (vom 4. auf den 6. Tag sogar mit abfallender Tendenz). Da in der vorliegenden Arbeit der Bulbus am 8. Tag nach Epilation seinen größten Durchmesser erreicht, kann man sich vorstellen, daß die neu gebildeten Zellen bis zum 8. Tag nach Epilation zunächst am Aufbau des Bulbus beteiligt sind. Nachdem der Bulbus am 8. Tag seinen größten Durchmesser erreicht hat, nimmt die Anzahl der Mitosen in der Matrix in stärkerem Maße zu als die Gesamtzahl der Matrixzellen. Die neugebildeten Zellen werden jetzt wohl fast ausschließlich zur Bildung des Haares (und der inneren Wurzelscheide) verwandt. Die mitotische Aktivität der Matrix konzentriert sich auf die Haarbildung. Der prozentuale Anteil der Mitosen steigt bis zum 12. Tag nach Epilation, an dem, wie besprochen, die mitotische Aktivität in der Matrix ihren Höhepunkt erreicht.

#### e) Annähernde Berechnung der Zeitdauer einer Kernteilung in der Matrix

Ein Vergleich mit den Berechnungen, die von Bullough und Laurence (1958) als grober Hinweis auf die mitotische Aktivität der Matrixzellen des ausgewachsenen voll aktiven Follikels durchgeführt wurden, ergibt für die eigenen Ergebnisse:

Am 12. Tag nach Epilation (höchste mitotische Aktivität im Follikel) wurden etwa 17 Mitosen innerhalb 4 Stunden nach Colchicingabe gefunden. Diese Mitosen machten etwa 18% der Gesamtmatrixzellen aus (Tabelle IV). Das würde bedeuten, daß jede Matrixzelle alle 22 Stunden eine Teilung durchmacht (Bullough und Laurence (1958) errechneten 13 Stunden, siehe oben). Wenn man weiter auf die Zeitdauer einer Kernteilung schließt, ergibt sich fast übereinstimmend mit Bullough und Laurence (1958) folgendes: Pro Stunde wurden nach den eigenen Ergebnissen am 12. Tag nach Epilation etwa 4 Mitosen im Bereich der Matrix der colchicinbehandelten Mäuse gefunden. In Abwesenheit von Colchicin kann man jedoch zu irgendeinem Zeitpunkt des 12. Tages nur durchschnittlich 1,75 Mitosen sehen (Tabelle II). Jede Mitose müßte demzufolge in etwa 25 Minuten beendet sein.

Der Vergleich mit Berechnungen der Mitosedauer in der Epidermis (Bullough 1950) ergibt einen deutlichen zeitlichen Unterschied. Der Ablauf einer Kernteilung benötigt in der Oberflächenepidermis nach Bullough (1950) 2-3 Stun-

den, dauert somit 4-6 mal so lang wie in der aktiven Matrix.

Obwohl der Prozentsatz der Mitosen an der Gesamtzellzahl der Matrix in der vorliegenden Arbeit nicht so hoch gefunden wurde, wie er von Bullough und Laurence (1958) angegeben wird, spricht doch der Vergleich der Mitosedauer in der Matrix mit der Mitosedauer in der Epidermis für eine besonders starke mitotische Aktivität der Follikelmatrix zur Zeit der aktiven Haarproliferation.

#### f) Die Follikellänge während des Haarzyklus

Die Betrachtung der Abbildung I und deren Erläuterung zeigt deutlich erhöhte mitotische Aktivität in allen angeführten Komponenten des Keimepithels zu Beginn des Haarzyklus. Für den Abschnitt der äußeren Wurzelscheide unterhalb der Talgdrüse ist zu erkennen, daß die mitotische Aktivität bis etwa zum 10.-12. Tag nach Epilation deutlich höher liegt als im ruhenden Follikel.

Diesem Ergebnis aus Mitosezählungen (Helmut Ohnacker 1960) entsprechen die Verhältnisse des Follikelwachstums, wie sie nach eigenen Untersuchungen festgestellt wurden. Am 14. Tag nach Epilation (Anagen VI) wurde das Follikelwachstum beendet vorgefunden. Der Follikel war dabei fünfmal so lang wie im Ruhestadium.

Diesen Ergebnissen widersprechen die Angaben von Chase, Rauch und Smith (1951), die das Follikelwachstum bereits im Anagen IV beendet fanden. Chase, Montagna und Malone (1953) sahen aspektmäßig bereits im Anagen IV ein deutliches Abnehmen der Mitosezahl der äußeren Wurzelscheide, zusammen mit einem Anstieg der mitotischen Aktivität in der Matrix, also sozusagen zugunsten einer erhöhten Haarproliferation. Die Ergebnisse der Mitosezählungen in der äußeren Wurzelscheide unterhalb der Talgdrüse (Helmut Ohnacker 1960) zeigen jedoch, daß die Follikelproliferation bei dem hier verwendeten Tiermaterial über das Anagen IV hinaus bis ins Anagen VI andauert. Die Messung der Follikellänge innerhalb der eigenen Arbeit bestätigt diese Erkenntnis (Abbildung IV).

Die Angaben von Bullough und Laurence (1958), die das Ende des Follikelwachstums nach dem Anagen IV in der Zeitspanne zwischen Anagen IV und Anagen VI festlegen, liegen den eigenen Ergebnissen näher. Der ausgewachsene Follikel ist nach diesen Autoren sechsmal so lang wie der ruhende Follikel. Nach Chase, Rauch und Smith (1951) ist der maximale Follikel im Anagen IV dreimal so lang wie im Ruhestadium. Nach den eigenen Messungen wurde er am 14. Tag nach Epilation (Anagen VI) fünfmal so lang wie im Ruhestadium vorgefunden (Abbildung IV).

Wie schon für die Haarmatrix gezeigt wurde, findet sich jedoch auch in der äußeren Wurzelscheide unterhalb der Talgdrüse während der letzten Tage des Anagen VI ein deutlicher Rückgang der mitotischen Aktivität (Helmut Ohnacker 1960). Auch die Follikel verkürzen sich bereits, wenn auch nicht erheblich, vor Beginn des Catagen (siehe Abbildung IV, 16. und 18. Tag nach Epilation).

Im Catagen nimmt dann die Follikellänge beträchtlich ab. Es vollzieht sich die Umwandlung des unteren Follikelabschnittes zum epithelialen Strang und dessen Verkürzung bis ins Corium. Der epitheliale Strang ist mitotisch nicht mehr aktiv (Helmut Ohnacker 1960). Am 24. Tag (Telogen) zeigen die Follikel ihre geringste Länge, die Follikelbasis liegt hoch im Corium.

#### g) Die Veränderungen im Corium und in der Subcutis

Ebenso wie über die Verhältnisse des Follikelwachstums werden von den verschiedenen Autoren auch in bezug auf die Veränderungen im Corium und in der Subcutis im wesentlichen zwei Auffassungen vertreten. Während nach Chase, Rauch und Smith (1953) die Gesamthaut bereits im Anagen IV ihre maximale Dicke erreicht, wobei das Corium um die Hälfte dicker, die Fettschicht zwei- bis dreimal so dick ist wie im frühen Anagen, fand Andreasen (1953) die Gesamthaut erst im Anagen VI (12. Tag des Zyklus) am dicksten. Auch Gibbs (1941) fand Corium und Subcutis am 11. Tag maximal dick. Es ist dabei zu beachten, daß die Dickenzunahme von Corium und Subcutis dem Follikelwachstum parallel zu laufen scheint.

Auch die vorliegende Arbeit (siehe Beschreibung der einzelnen Versuchsgruppen) zeigt eine deutliche zeitliche Beziehung der Veränderungen im Corium und in der Subcutis zum Follikelwachstum. Am 14. Tag nach Epilation (Anagen VI) erreicht, wie besprochen, der Follikel seine maximale Länge. Corium und Subcutis werden gleichfalls am 14. Tag am dicksten vorgefunden. Den größten Anteil an der Dickenzunahme zeigt dabei die Subcutis. Vom 4. auf den 6. Tag nach Epilation (Anagen III nach Anagen IV) wird die früheste deutliche Dickenzunahme vorgefunden, vor allem im Bereich der Subcutis, zugleich mit Sichtbarwerden einer vermehrten Vaskularisierung im subcutanen Fettgewebe. Die Follikelbasis hat am 4. Tag die Corium-Subcutisgrenze erreicht, teilweise schon überschritten und befindet sich am 6. Tag tief im subcutanen Fettgewebe. Bis zum 14. Tag nach Epilation (Anagen VI) läßt sich nun eine kontinuierliche Zunahme der Dicke des Coriums und der Subcutis (vor allem der Subcutis) wahrnehmen, bei gleichzeitigem kontinuierlichem Längenwachstum des Follikels, der sozusagen tiefer in die dicker werdende

subcutane Fettschicht vordringt. Vom 14. Tag an bleibt über die letzten Tage des Anagen VI (bis zum 18. Tag nach Epilation) die Dicke des Gesamthautorgans etwa gleich. (Jetzt findet kein Follikelwachstum mehr statt. Die geringe Verkürzung der Follikel während dieser Tage des Anagen VI wird von keiner sichtbaren Abnahme der Fettschicht begleitet.) Der 20. Tag (Catagen) zeigt jedoch eine plötzliche, deutliche Dickenabnahme des Corium und der Subcutis, besonders der Subcutis, zusammen mit der Umwandlung des unteren Abschnittes des Follikels zum sogenannten epithelialen Strang, und der Ausbildung des Kolbenhaares. Am 22. Tag nach Epilation (Telogen) ist nurmehr eine mäßige Dickenabnahme zu erkennen, der epitheliale Strang hat sich bis ins Corium verkürzt. Während des Telogen (22.-26. Tag) und am 28. Tag nach Epilation (frühes Anagen der neuen Haargeneration) zeigt sich die Gesamthaut etwas dünner, als sie es im frühen Anagen nach Epilation gewesen ist.

Diese Erkenntnisse aus vergleichenden Untersuchungen der Verhältnisse des Coriums und der Subcutis während des Haarzyklus bestätigen also die Angaben von Andreassen (1953).

Durch quantitative und qualitative chemische Analyse stellten Borodach und Montagna (1956) fest, daß der Fettgehalt der Haut, trotz der dreifachen Dickenzunahme im histologischen Bild zur Zeit des aktiven Haarwachstums, während des ganzen Zyklus in etwa gleichbleibt. Die aufgezeigte Beziehung zwischen der Dickenzunahme des subcutanen Fettgewebes und dem Zeitpunkt des Eindringens des Follikelbulbus in das subcutane Fett (vom 6. Tag nach Epilation an) spricht somit histologisch für die Auffassung von Borodach und Montagna (1956), daß die Dickenzunahme im subcutanen Fettgewebe durch das Eindringen der Follikelbulbi zustande kommt. Für jene Vorstellung spricht ebenfalls die deutliche Dickenabnahme des subcutanen Fettes (und des Coriums) während der Ausbildung und Verkürzung des epithelialen Stranges.

#### h) Vergleichende Betrachtung der Ergebnisse der Mitosezählung der colchicinbehandelten und der unbehandelten Mäuse

Die Gegenüberstellung der Mitosewerte der colchicinbehandelten Tiere und der Werte der unbehandelten Tiere (Abbildung II, Tabelle III) macht deutlich, daß die Colchicinbehandlung offensichtlich keine Verfälschung der normalen Mitosewerte hervorgerufen hat. Lediglich am 24. und 26. Tag nach Epilation (Telogen) ergibt das Verhältnis der ausgezählten Mitosen der unbehandelten Tiere zur Mitosezahl der behandelten Tiere nicht das Verhältnis

von etwa 1 : 10, wie es in etwa an allen übrigen Tagen des Zyklus gefunden wurde. Der Fehler ist hier jedoch in den gefundenen Mitosewerten der unbehandelten Tiere zu suchen. Das Auszählen von 50 Follikeln reichte, wie oben schon erwähnt, nicht aus, um bei der geringen Anzahl der vorgefundenen Mitosen zu einem genauen Durchschnittswert zu gelangen.

Neben der Raffung der Mitosen und der dadurch bedingten Erleichterung in der rein zahlenmäßigen Auswertung der Mitoserate garantiert die Colchicintechnik auch eine genauere Erfassung wirklich aller vorhandenen Mitosen. Während sich bei unbehandelten Tieren die vorhandenen Pro- und Telophasen oft schwierig vom Ruhekern unterscheiden lassen, läßt sich für die colchicinbehandelten Tiere sagen, daß die hier gefundenen Metaphasen vom Ruhekern leicht zu differenzieren sind. Der Wert der Colchicintechnik wird danach vor allem darin gesehen, daß hier die Mitoseverhältnisse und ihre Veränderungen während des Zyklus deutlicher hervortreten, und deren Auswertung weniger der individuellen Einflußnahme des Untersuchers ausgesetzt ist.

#### i) Die Bedeutung der mechanischen Epilation bei Untersuchungen des Haarwachstums

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß auch bei histologisch einheitlichem Bild während einer Reihe von Tagen (z. B. Anagen VI) die Mitosezahl eine charakteristische Veränderung erfahren kann. Eine genaue zeitliche Einordnung solcher Follikel in den Haarwachstumszyklus nach dem histologischen Bild allein ist schwierig. Die mechanische Epilation von Kolbenhaaren bietet, wie schon besprochen, die Möglichkeit, einen einheitlichen, synchronen Haarzyklus in einem bestimmten Hautgebiet zu induzieren. Sie bietet insbesondere für Untersuchungen, die genaue Aussagen über das Haarwachstum zu bestimmten Zeiten des Haarzyklus machen wollen, die einzige Methode, die eine einheitliche Versuchsgrundlage garantiert. Ergebnisse aus Untersuchungen des Haarwachstums nach Rasieren eines bestimmten Haarareals müssen deshalb unter Vorbehalt betrachtet werden, weil hier durch das gleichzeitige Vorhandensein von Follikeln der verschiedensten Wachstumsphasen die Möglichkeit der Auswertung von Follikeln in verschiedenen Anagenphasen gegeben ist.

Arbeiten, die den Einfluß von Substanzen auf das Haarwachstum untersuchen sollen, sind besonders darauf angewiesen, in dem zu untersuchenden Hautgebiet Follikel in einem bekannten einheitlichen Stadium vorzufinden, wenn eventuelle Veränderungen (z. B. in der Mitoserate des Bulbus) genau erfaßt werden sollen. Für die Untersuchung von Substanzen, von denen eine Intensivierung des Haarwachstums erwartet wird, scheint es erforderlich, einen

Zeitpunkt der aktiven Haarproliferation vor oder nach dem Tag der maximalen mitotischen Aktivität (12. Tag) zu wählen. Hier ist auf jeden Fall die Möglichkeit einer Erhöhung der Mitoserate noch gegeben. Ob auch am 12. Tag nach Epilation selbst eine Erhöhung der Mitoserate durch besondere Einflüsse noch möglich ist, ist nicht geklärt. Die Aussagen über den Prozentsatz der Mitosen an der Gesamtzahl der Matrix zur Zeit der höchsten Haarproliferation zeigen im Spiegel der Literatur große Gegensätze (siehe oben).

Der von Montagna (1956) angegebene Wert von 100% Mitosen in der Matrix wird sowohl in der übrigen Literatur als auch durch die eigenen Ergebnisse nicht bestätigt. Jedoch auch Chase (1954) nimmt an, daß zur Zeit der höchsten Haarproliferation die mitotische Aktivität in der Haarmatrix maximal ist.

## 2. Zusammenfassung

Bei 70 männlichen Albino-Mäusen vom Stamm C3H/Hen wurde das Haarwachstum während eines durch Epilation hervorgerufenen Haarzyklus verfolgt. Es wurden die Mitosen im Bereich der Haarmatrix gezählt, das Verhältnis der Mitosen zur Gesamtzellzahl der Matrix bestimmt, die Follikellänge gemessen und die Dickenverhältnisse im Bereich von Corium und Subcutis durch vergleichende Untersuchungen über den Haarzyklus hinweg verfolgt. Alle Untersuchungen wurden an colchicinbehandelten und an unbehandelten Tieren durchgeführt. Die Arbeit führt zu folgenden Ergebnissen:

1. In der Haarmatrix zeigt sich ein stetiges Ansteigen der Mitosezahlen vom Beginn des Zyklus bis zum 12. Tag nach Epilation (Anagen VI). Während der letzten Tage des Anagen VI fallen die Mitosewerte trotz einheitlichem histologischen Bild deutlich ab. Der Beginn des Catagen wird jedoch durch die große Differenz der Mitosezahlen vom 18. auf den 20. Tag auch bei alleiniger Betrachtung der Mitosewerte der Matrix deutlich sichtbar. Vom 20. Tag an ist die Änderung der Mitosezahlen im Bereich des unteren Endes der Follikel bis zum Ende des Telogen (26. Tag) nicht signifikant. Am 28. Tag nach Epilation zeigt sich neue mitotische Aktivität im Bereich der Follikelbulbi, die zahlenmäßig durch wieder signifikantes Ansteigen der Mitosewerte vom 26. auf den 28. Tag zum Ausdruck kommt (frühes Anagen der neuen Haargeneration).
2. Die Mitosen zeigen in ihrer Anordnung im Bulbus deutlich eine Begrenzung auf dessen basalen Bereich (Matrix). Im wesentlichen liegt diese Grenze im Bereich des größten Durchmessers der Papille, wenn auch ge-

sagt werden muß, daß einige Mitosen diese Grenze überschreiten.

3. Der Prozentsatz der Mitosen an der Gesamtzellzahl der Matrix liegt während der Wachstumsphase des Haares bei 17%. Im Verlauf des Haarzyklus ändert sich der Wert analog den jeweiligen absoluten Mitosezahlen der Matrix.
4. Eine annähernde Berechnung (nach Bullough und Laurence 1958) der Zeitdauer einer Kernteilung in der Matrix ergibt für die Zeit der stärksten Haarproliferation (12. Tag nach Epilation): Jede Matrixzelle macht alle 22 Stunden eine Kernteilung durch, eine Kernteilung muß in 25 Minuten beendet sein.
5. Der Follikel zeigt im Anagen VI, am 14. Tag nach Epilation, seine größte Länge. Er ist dabei fünfmal so lang wie im Ruhestadium.
6. Die Dickenverhältnisse im Corium und in der Subcutis zeigen eine deutliche Beziehung zum Follikelwachstum. Corium und Subcutis erreichen zum Zeitpunkt der maximalen Follikellänge am 14. Tag nach Epilation (Anagen VI) ihre größte Dicke.
7. Der Vergleich der Mitosewerte der colchicinbehandelten Mäuse mit den Werten der unbehandelten Mäuse ergibt ein Verhältnis von etwa 10 : 1. Die ausgezählten Werte des 24. und 26. Tages nach Epilation (Telogen) ergeben dieses Verhältnis nicht. Für die Mitosewerte im Bulbus bewirkt die Colchicinmethode keine Verfälschung der normalen Mitoseverhältnisse. Sie erleichtert darüber hinaus durch die Raffung aller Mitosen einer bestimmten Zeitspanne deren zahlenmäßige statistische Auswertung. Außerdem schafft sie durch das Anhalten der Kernteilungen in der Metaphase die Voraussetzung zu einer objektiven Auswertung der Mitoseverhältnisse.
8. Für zukünftige Untersuchungen des Haarwachstums an der Maus ergibt sich die Forderung, Untersuchungen in Hautgebieten vorzunehmen, deren Haarwachstum durch mechanische Epilation synchronisiert worden ist.
9. Für Untersuchungen des Haarwachstums nach Beeinflussung desselben durch Substanzen oder sonstige Reize erscheint es zweckmäßig, einen Tag der aktiven Haarproliferation vor oder nach dem 12. Tag des Zyklus (Tag der maximalen Mitosewerte der Matrix) zu wählen.

Für die Übernahme des Korreferates und die wohlwollende Förderung fühle ich mich verpflichtet, Herrn Prof. Dr. E. Keining, Direktor der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Mainz, verbindlichst zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. O. Braun-Falco, Oberarzt der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Mainz, für die freundliche Überlassung des Themas, für die Unterstützung und Beratung bei der Arbeit und für die Übernahme des Referates.

#### IV. TABELLEN UND ABBILDUNGEN ZU DEN ERGEBNISSEN

##### 1. Tabellen

Zu Tabelle I: Die durchschnittliche Anzahl der Mitosen im Haarbulbus der mit Colchicin behandelten Mäuse a, b, c im Ablauf eines Haarzyklus. Ergebnisse der Berechnung der Standardabweichung und Signifikanz nach Lord (1947).

Erklärung der Abkürzungen der Tabellen:

AI-VI = Anagen I-VI, Cat. = Catagen, Tel. = Telogen

GAM = Gesamtarithmetisches Mittel = Arithmet. Mittel  
aus den Einzelwerten jeder Versuchsgruppe

D = Differenz der beiden GAM zweier miteinander verglichener Versuchsgruppen

DS = Doppelte Summe der beiden Standardabweichungen zweier miteinander verglichener Versuchsgruppen

S = Signifikanz der Änderung der Werte zweier miteinander verglichener Versuchsgruppen

| Wachstumsphase | Tag nach Epi-<br>lation | Vers. -<br>gruppe<br>u. Maus<br>Nr. | Durchschn.<br>Zahl d. Mit-<br>tos. pro Bulb. | GAM u. Stan-<br>dardabweichung<br>jeder Versuchs-<br>gruppe | D     | DS    | S | D     | DS    | S |
|----------------|-------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------|-------|---|-------|-------|---|
| AI-II          | 2.                      | 1a<br>1 1b<br>1c                    | 1,56<br>1,92<br>2,30                         | 1,93 ± 0,25                                                 | 1,91  | 1,34  | + |       |       |   |
| AIII           | 4.                      | 2a<br>2 2b<br>2c                    | 4,04<br>3,12<br>4,36                         | 3,84 ± 0,42                                                 | 4,02  | 4,26  | - |       |       |   |
| A IV           | 6.                      | 3a<br>3 3b<br>3c                    | 7,62<br>5,48<br>10,48                        | 7,86 ± 1,71                                                 | 1,56  | 6,54  | - | 5,53  | 3,56  | + |
| A V            | 8.                      | 4a<br>4 4b<br>4c                    | 7,70<br>8,16<br>12,26                        | 9,37 ± 1,56                                                 | 4,83  | 5,92  | - |       |       |   |
| AVI            | 10.                     | 5a<br>5 5b<br>5c                    | 15,58<br>11,48<br>15,54                      | 14,20 ± 1,40                                                | 2,78  | 4,20  | - | 7,61  | 4,52  | + |
| AVI            | 12.                     | 6a<br>6 6b<br>6c                    | 15,72<br>17,76<br>17,46                      | 16,98 ± 0,70                                                | 2,09  | 3,00  | - |       |       |   |
| AVI            | 14.                     | 7a<br>7 7b<br>7c                    | 16,22<br>13,88<br>14,58                      | 14,89 ± 0,80                                                | 1,82  | 1,84  | - | 3,91  | 1,64  | + |
| AVI            | 16.                     | 8a<br>8 8b<br>8c                    | 13,04<br>12,92<br>13,26                      | 13,07 ± 0,12                                                | 1,22  | 0,64  | + |       |       |   |
| AVI            | 18.                     | 9a<br>9 9b<br>9c                    | 11,82<br>12,16<br>11,56                      | 11,85 ± 0,20                                                | 10,82 | 1,36  | + |       |       |   |
| Cat.           | 20.                     | 10a<br>10 10b<br>10c                | 1,80<br>0,88<br>0,40                         | 1,03 ± 0,48                                                 | 0,903 | 1,028 | - | 0,963 | 1,014 | - |
| Tel.           | 22.                     | 11a<br>11 11b<br>11c                | 0,18<br>0,12<br>0,08                         | 0,127 ± 0,034                                               | 0,060 | 0,122 | - |       |       |   |
| Tel.           | 24.                     | 12a<br>12 12b<br>12c                | 0,08<br>0,10<br>0,02                         | 0,067 ± 0,027                                               | 0,046 | 0,108 | - |       |       |   |
| Tel.           | 26.                     | 13a<br>13 13b<br>13c                | 0,16<br>0,10<br>0,08                         | 0,113 ± 0,027                                               | 1,697 | 0,534 | + |       |       |   |
| AI-II          | 28.                     | 14a<br>14 14b<br>14c                | 2,12<br>1,88<br>1,42                         | 1,81 ± 0,24                                                 |       |       |   |       |       |   |

Tabelle I

| Wachstumsphase | Tag nach Epi-lation | Vers. - gruppe u. Mäus Nr. | Durchschn. Zahl d. Mitos. pro Bulb. | GAM u. Standardabweichung jeder Versuchsgruppe | D     | DS    | S | D     | DS    | S |
|----------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------|-------|-------|---|-------|-------|---|
| A I-II         | 2.                  | 1                          | 0,24                                | 0,220 + 0,025                                  | 0,200 | 0,150 | + |       |       |   |
|                |                     | 1d<br>1e                   | 0,20                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| A III          | 4.                  | 2                          | 0,46                                | 0,420 + 0,050                                  | 0,440 | 0,150 | + |       |       |   |
|                |                     | 2d<br>2e                   | 0,38                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| A IV           | 6.                  | 3                          | 0,84                                | 0,860 + 0,025                                  | 0,220 | 0,300 | - | 0,610 | 0,226 | + |
|                |                     | 3d<br>3e                   | 0,88                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| A V            | 8.                  | 4                          | 0,98                                | 1,080 + 0,125                                  | 0,390 | 0,426 | - |       |       |   |
|                |                     | 4d<br>4e                   | 1,18                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| A VI           | 10.                 | 5                          | 1,40                                | 1,470 + 0,088                                  | 0,280 | 0,402 | - |       |       |   |
|                |                     | 5d<br>5e                   | 1,54                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| A VI           | 12.                 | 6                          | 1,84                                | 1,750 + 0,113                                  | 0,260 | 0,402 | - | 0,510 | 0,376 | + |
|                |                     | 6d<br>6e                   | 1,66                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| A VI           | 14.                 | 7                          | 1,56                                | 1,490 + 0,088                                  | 0,250 | 0,326 | - |       |       |   |
|                |                     | 7d<br>7e                   | 1,42                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| A VI           | 16.                 | 8                          | 1,18                                | 1,240 + 0,075                                  | 0,150 | 0,376 | - |       |       |   |
|                |                     | 8d<br>8e                   | 1,30                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| A VI           | 18.                 | 9                          | 1,00                                | 1,090 + 0,113                                  | 0,970 | 0,376 | - |       |       |   |
|                |                     | 9d<br>9e                   | 1,18                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| Cat.           | 20.                 | 10                         | 0,18                                | 0,120 + 0,075                                  | 0,100 | 0,150 | - |       |       |   |
|                |                     | 10d<br>10e                 | 0,06                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| Tel.           | 22.                 | 11                         | 0,02                                | 0,020 + 0                                      | 0,010 | 0,076 | - | 0,020 | 0     |   |
|                |                     | 11d<br>11e                 | 0,02                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| Tel.           | 24.                 | 12                         | 0                                   | 0,030 + 0,038                                  | 0,030 | 0,076 | - |       |       |   |
|                |                     | 12d<br>12e                 | 0,06                                |                                                |       |       |   |       |       |   |
| Tel.           | 26.                 | 13                         | 0                                   | 0 + 0                                          | 0,180 | 0,150 | + |       |       |   |
|                |                     | 13d<br>13e                 | 0                                   |                                                |       |       |   |       |       |   |
| A I-II         | 28.                 | 14                         | 0,24                                | 0,180 + 0,075                                  | 0,180 | 0,150 | + |       |       |   |
|                |                     | 14d<br>14e                 | 0,12                                |                                                |       |       |   |       |       |   |

Tabelle II: Die durchschnittliche Anzahl der Mitosen im Haarbulbus der unbehandelten Mäuse d,e im Ablauf eines Haarzyklus.

Ergebnisse der Berechnung der Standardabweichung und Signifikanz nach Lord (1947).

Erklärung der Abkürzungen siehe Tabelle I.

| Wachs-<br>tums-<br>phase | Tag<br>nach<br>Epilat. | Ver-<br>suchs-<br>gruppe | Durchschnitt-<br>liche Mitose-<br>zahl pro Maus<br>(50 Foll.) der<br>Tiere a, b, c | Durchschnitt-<br>liche Mitose-<br>zahl pro Maus<br>(50 Foll.) der<br>Tiere d, e | Prozentsatz der<br>Mitosen der Tiere<br>d, e an der Mitose-<br>zahl der Tiere<br>a, b, c |
|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| A I-II                   | 2.                     | 1                        | 96,3                                                                               | 11,0                                                                            | 11,7 %                                                                                   |
| A III                    | 4.                     | 2                        | 192,0                                                                              | 21,0                                                                            | 10,9 %                                                                                   |
| A IV                     | 6.                     | 3                        | 392,0                                                                              | 43,0                                                                            | 10,9 %                                                                                   |
| A V                      | 8.                     | 4                        | 468,7                                                                              | 54,0                                                                            | 11,5 %                                                                                   |
| A VI                     | 10.                    | 5                        | 710,0                                                                              | 73,5                                                                            | 10,3 %                                                                                   |
| A VI                     | 12.                    | 6                        | 849,0                                                                              | 87,5                                                                            | 10,1 %                                                                                   |
| A VI                     | 14.                    | 7                        | 744,7                                                                              | 74,5                                                                            | 10,0 %                                                                                   |
| A VI                     | 16.                    | 8                        | 653,7                                                                              | 62,0                                                                            | 9,4 %                                                                                    |
| A VI                     | 18.                    | 9                        | 592,3                                                                              | 54,5                                                                            | 9,2 %                                                                                    |
| Cat.                     | 20.                    | 10                       | 51,3                                                                               | 6,0                                                                             | 11,4 %                                                                                   |
| Tel.                     | 22.                    | 11                       | 6,3                                                                                | 1,0                                                                             | 15,8 %                                                                                   |
| Tel.                     | 24.                    | 12                       | 3,3                                                                                | 1,5                                                                             | 45,4 %                                                                                   |
| Tel.                     | 26.                    | 13                       | 5,6                                                                                | 0                                                                               | 0 %                                                                                      |
| A I-II                   | 28.                    | 14                       | 90,3                                                                               | 9,0                                                                             | 9,9 %                                                                                    |

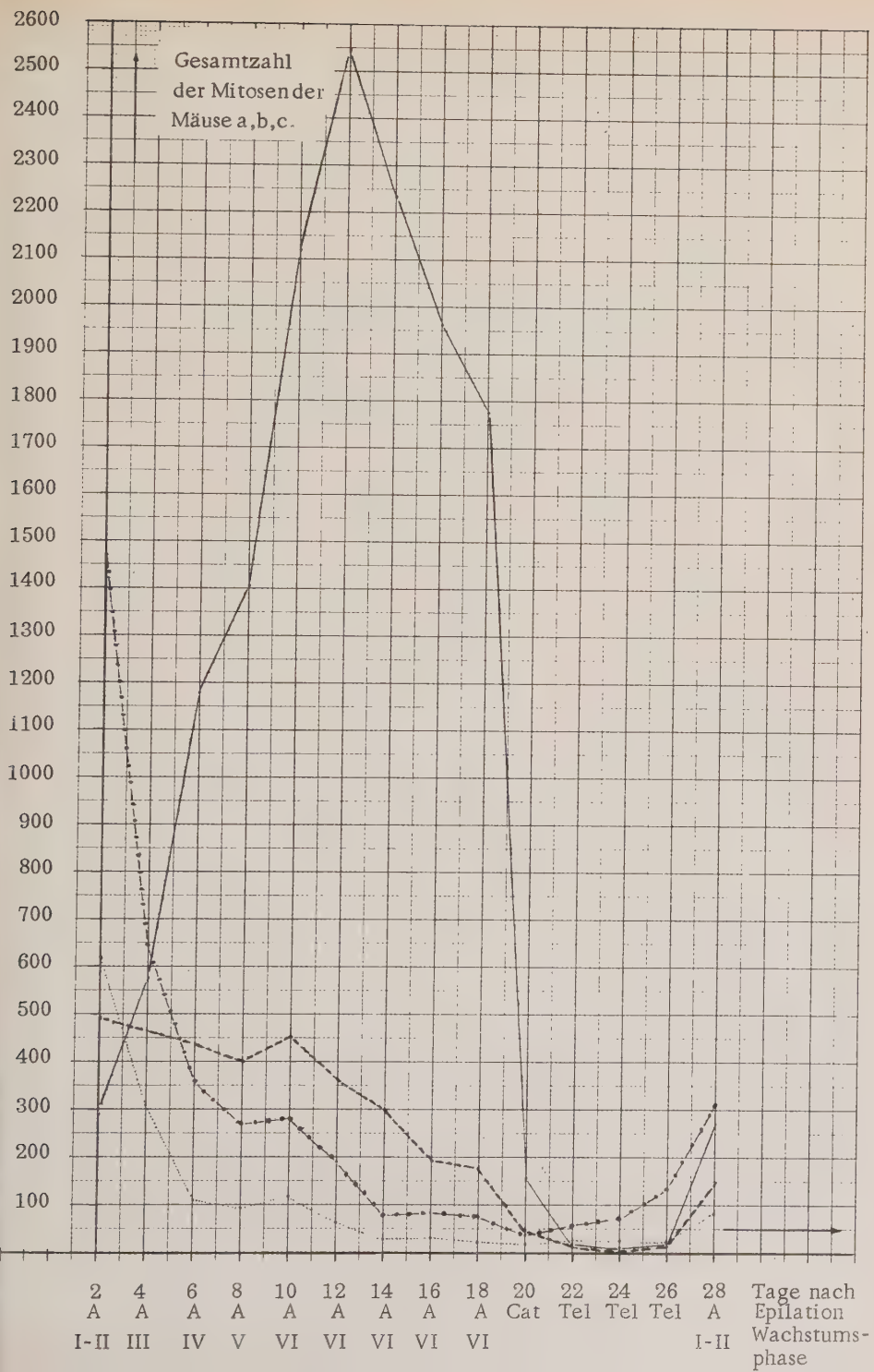
Tabelle III: Durchschnittszahlen der Mitosen pro Tier (50 Follikelbulbi) während des gesamten Haarzyklus, sowohl für die mit Colchicin behandelten Mäuse a, b, c als auch für die unbehandelten Mäuse d, e und der Prozentsatz der Mitosen der unbehandelten Mäuse an der Mitosezahl der colchicin-behandelten Mäuse.

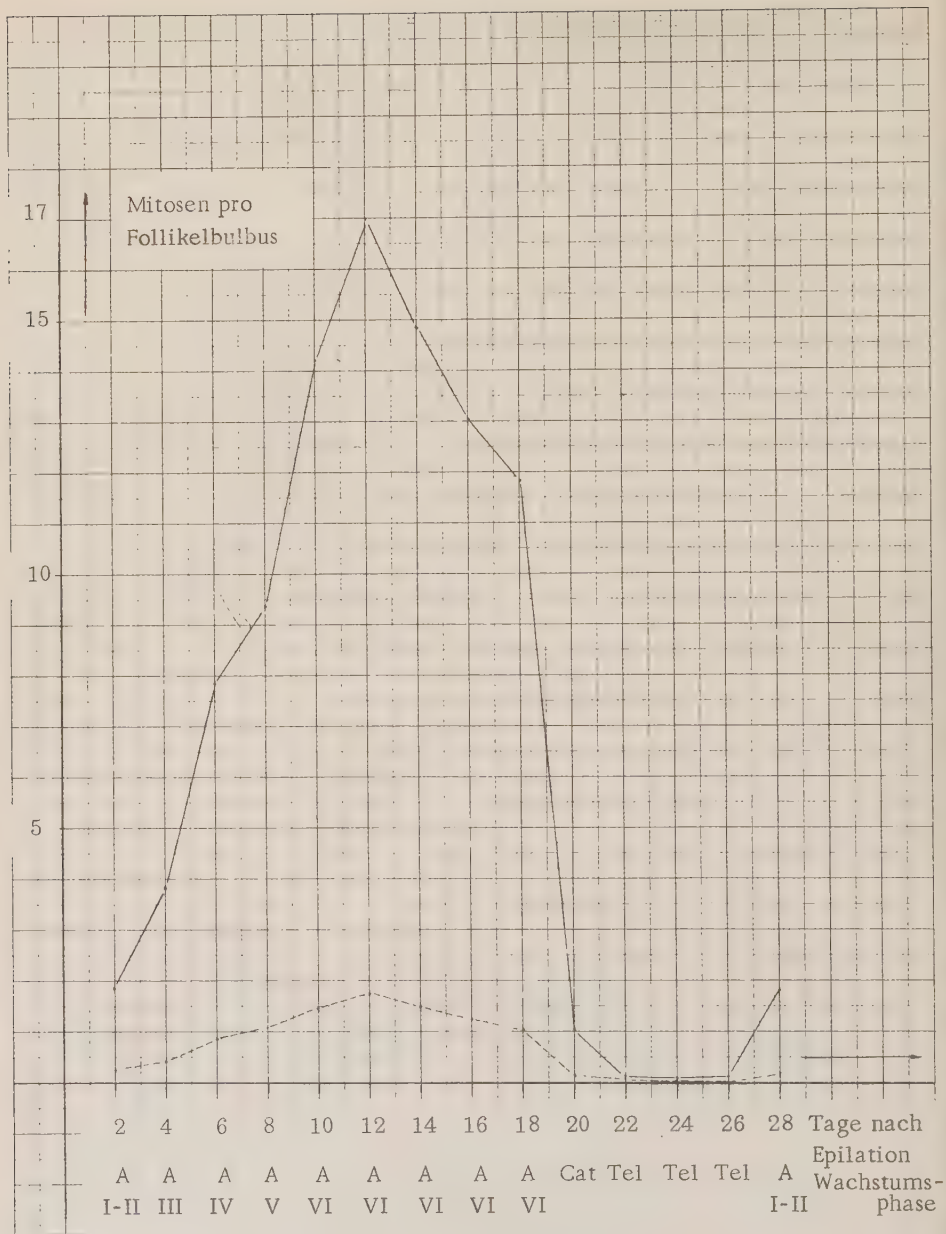
| Wachs-<br>tums-<br>phase | Tag<br>nach<br>Epilat. | Ver-<br>suchs-<br>gruppe | Durchschnittl.<br>Zellzahl pro<br>Matrix der<br>Tiere a, b, c | Durchschnittl.<br>Mitosezahl pro<br>Matrix der<br>Tiere a, b, c | Prozentsatz der<br>Mitosen an der Ge-<br>samtzellzahl im<br>Bereich der Matrix<br>der Tiere a, b, c |
|--------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A III                    | 4.                     | 2                        | 31,3 $\pm$ 3                                                  | 3,84 $\pm$ 0,42                                                 | 12,3 %                                                                                              |
| A IV                     | 6.                     | 3                        | 73,8 $\pm$ 1,4                                                | 7,86 $\pm$ 1,71                                                 | 10,7 %                                                                                              |
| A V                      | 8.                     | 4                        | 73,3 $\pm$ 4,8                                                | 9,37 $\pm$ 1,56                                                 | 12,8 %                                                                                              |
| A VI                     | 10.                    | 5                        | 83,1 $\pm$ 1,2                                                | 14,20 $\pm$ 1,40                                                | 17,1 %                                                                                              |
| A VI                     | 12.                    | 6                        | 92,1 $\pm$ 1,2                                                | 16,98 $\pm$ 0,70                                                | 18,4 %                                                                                              |
| A VI                     | 14.                    | 7                        | 96,1 $\pm$ 2,3                                                | 14,89 $\pm$ 0,80                                                | 15,5 %                                                                                              |
| A VI                     | 16.                    | 8                        | 81,9 $\pm$ 2,9                                                | 13,07 $\pm$ 0,12                                                | 16,0 %                                                                                              |
| A VI                     | 18.                    | 9                        | 82,3 $\pm$ 0,41                                               | 11,85 $\pm$ 0,20                                                | 14,4 %                                                                                              |

Tabelle IV: Der prozentuale Anteil der Mitosen an der gesamten Zellzahl der Matrix für den aktiven Follikel der mit Colchicin behandelten Mäuse a, b, c vom 4. Tag nach Epilation (Anagen III) bis zum 18. Tag nach Epilation (Anagen VI), anhand der durchschnittlichen Zellzahl pro Matrix und der durchschnittlichen Mitosezahl pro Matrix.

## 2. Abbildungen

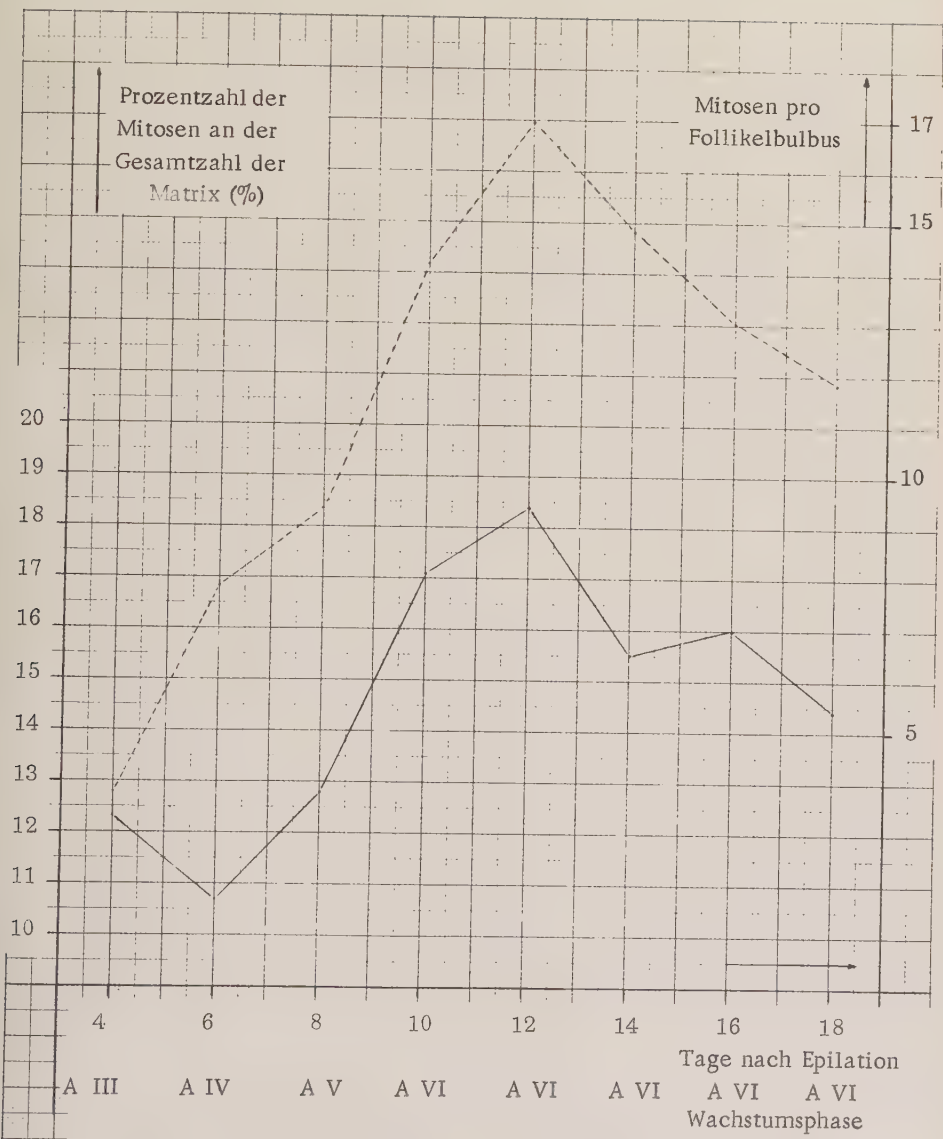
Zu Abbildung I: Gesamtzahl der in jeder Versuchsgruppe der colchicinbehandelten Mäuse a, b, c an jedem Versuchstag des gesamten Wachstumszyklus in den einzelnen untersuchten Abschnitten vorgefundenen Mitosen. Die Mitosen des Bulbus: ausgezogene Linie, der Epidermis: Strich-Punkt-Linie, des Follikelabschnitts von Epidermis bis zur Talgdrüse: punktierte Linie, des Follikelabschnitts von der Talgdrüse bis zum Bulbus: gestrichelte Linie. Die Zahlenwerte der Epidermis und der beiden Follikelabschnitte entstammen der Arbeit von Helmut Ohnacker (1960).

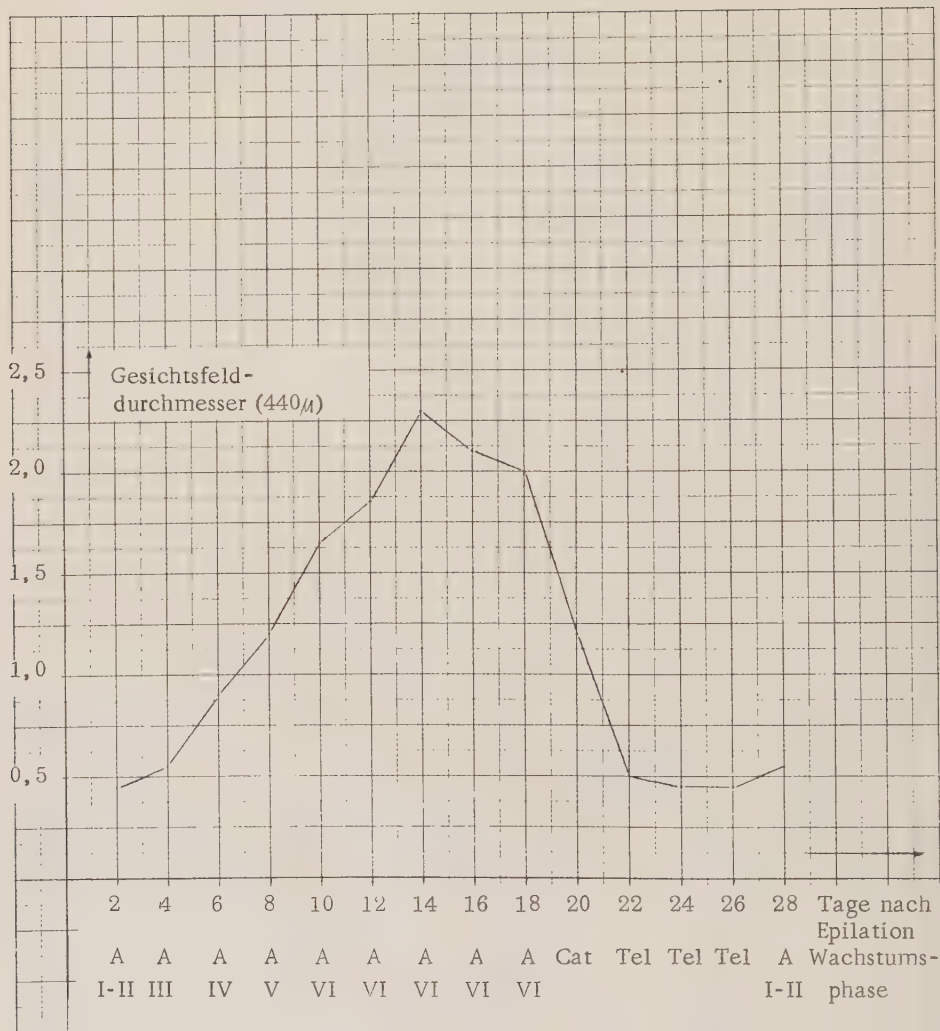




Zu Abbildung II: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Mitosezahl eines Follikelbulbus während des gesamten Haarzyklus sowohl für die mit Colchicin behandelten Mäuse a, b, c (ausgezogene Linie) als auch für die unbehandelten Mäuse (gestrichelte Linie).

zu Abbildung III: Das Verhalten der Mitoserate (Prozentsatz der Mitosen an der Gesamtzellzahl der Matrix) zur jeweiligen absoluten Mitosezahl der Matrix während der Zeit der aktiven Haarproliferation vom 4. Tag nach Epilation (Anagen III) bis zum 18. Tag (Ende des Anagen VI).  
Mitoserate: ausgezogene Linie. Durchschnittliche Anzahl der Mitosen im Bulbus: gestrichelte Linie.

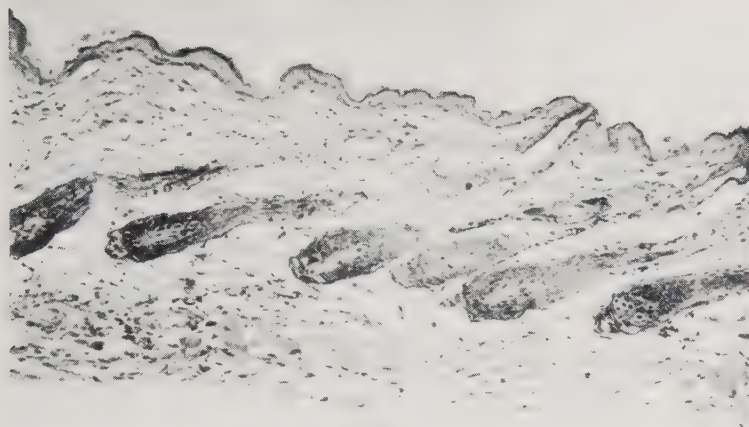




Zu Abbildung IV: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Länge des  
Follikels während des Haarwachstumszyklus, gemessen  
nach Gesichtsfelddurchmessern (440  $\mu$ ).

Abbildung V: Längsschnitt der Haarfollikel einer mit Colchicin behandelten Albino-Maus (Tier 3a) am 6. Tag nach Epilation (Anagen IV).

Abbildung VI: Längsschnitt durch einen Follikelbulbus einer mit Colchicin behandelten Albino-Maus (Tier 6c) am 12. Tag nach Epilation (Anagen VI).



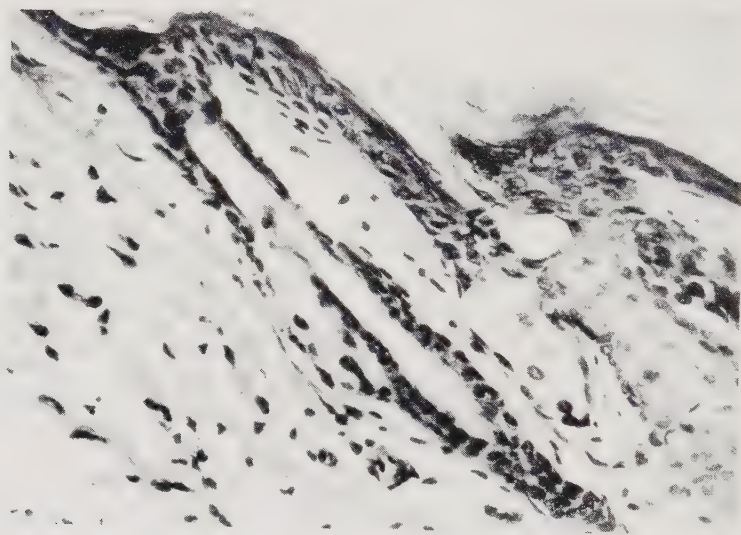


Abbildung VII: Längsschnitt durch ein Kolbenhaar einer mit Colchicin behandelten Albino-Maus (Tier 11c) am 22. Tag nach Epilation (Telogen).

## V. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allen, E. (1937): Reactions of the genital tissues to estrogen. Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol. 5, 104-110.
2. Auber, L. (1952): The anatomy of follicles producing woolfibres with special reference to keratinisation. Trans. Roy. Soc. Edinburgh 62, Pt 1, 191-254.
3. Andreassen, E. (1953): Cyclic changes in the skin of the mouse. Acta path. et microbiol. scandinav. 32, 157-163.
4. Blumenfeld, C. M. (1939): Periodic Mitotic Activity in the epidermis of the Albino-Rat. Science 90, 446-447.
5. Blumenfeld, C. M. (1942): Normal and abnormal mitotic activity. I. Comparison of periodic mitotic activity in epidermis, renal cortex and submaxillary salivary gland of the albino rat. Arch. Path. 33, 770-776.
6. Borodach, G. S. und Montagna, W. (1956): Fat in skin of the mouse during cycles of hair growth. J. Invest. Dermatol. 26, 229-232.
7. Borum, K. (1954): Hair pattern and Hair Succession in the Albino Mouse. Acta path. et microbiol. scandinav. 34, 521-541.
8. Braun-Falco, O. und Theisen, H. (1959): Über die Wirkung von Enzym-inhibitoren auf das Haarwachstum bei Ratten. Arch. klin. u. exper. Dermatol. 208, 317-324.
9. Brues, A. M. (1936): The effect of colchicine on regenerating liver. J. Physiolog. 86, 63 P- 64 P. (Proceedings of the Physiological Society, February 15, 1936).
10. Bullough, W. S. (1948 a): Mitotic activity in the adult male mouse, *Mus musculus* L. The diurnal cycles and their relation to waking and sleeping. Proc. Roy. Soc. B 135, 212-233.
11. Bullough, W. S. (1948 b): The effects of experimentally induced rest and exercise on the epidermal mitotic activity of the adult male mouse, *Mus musculus* L. Proc. Roy. Soc. B 135, 233-242.
12. Bullough, W. S. (1949 a): The effects of high and low temperatures on the epidermal mitotic activity of the adult male mouse, *Mus musculus* L. J. Exper. Biol. 26, 76-82.
13. Bullough, W. S. (1949 b): The relation between the epidermal mitotic activity and the blood-sugar level in the adult male mouse, *Mus musculus* L. J. Exper. Biol. 26, 83-99.

14. Bullough, W. S. (1949 c): Age and mitotic activity in the male mouse, *Mus musculus* L. *J. Exper. Biol.* 26, 261-286.
15. Bullough, W. S. (1949 d): The action of colchicine in arresting epidermal mitosis. *J. Exper. Biol.* 26, 287-291.
16. Bullough, W. S. (1950): The mitogenic actions of starch and oestrone on the epidermis of the adult mouse. *J. Endocrinol.* 6, 350-361.
17. Bullough, W. S. (1952): The energy relations of mitotic activity. *Biol. Revs. Cambridge Phil. Soc.* 27, 133-168.
18. Bullough, W. S. und Eisa, E. A. (1950): The diurnal variations in the tissue glycogen content and their relation to mitotic activity in the adult male mouse. *J. Exper. Biol.* 27, 257-263.
19. Bullough, W. S. und Laurence, E. B. (1958): The Mitotic Activity of the Follicle. "The Biology of Hair Growth". Chapt. 8, 171-187. Academic Press, New York. Hrsg. v. W. Montagna und R. A. Ellis.
20. Butcher, E. O. (1934): The hair cycles in the albino rat. *Anat. Record* 61, 5-19.
21. Butcher, E. O. (1951): Development of the pilary system and the replacement of hair in mammals. *Ann. New York Acad. Sci.* 53, 508-516.
22. Butcher, E. O. und Grokoest, A. W. (1941): The influence of tissue fluid on hair growth. *Growth* 5, 175-181.
23. Carleton, A. (1934): A rhythmical periodicity in the mitotic division of animal cells. *J. Anat., Lond.*, 68, 251-263.
24. Chase, H. B. (1954): Growth of the hair. *Physiol. Revs.* 34, 113-126.
25. Chase, H. B.; Montagna, W. und Malone, J. D. (1953): Changes in the skin in relation to the hair growth cycle. *Anat. Record* 116, 75-82.
26. Chase, H. B., Rauch, H. und Smith, V. W. (1951): Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse. *Physiol. Zool.* 24, 1-8.
27. Collins, H. H. (1918): Studies of normal moult and of artificially induced regeneration of pelages in *Peromyscus*. *J. Exper. Zool.* 27, 73-93.
28. Cooper, Z. K. und Franklin, H. C. (1940): Mitotic rhythm in the epidermis of the mouse. *Anat. Record* 78, 1-8.
29. David, L. T. (1934): Studies on the expression of genetic hairlessness in the house mouse (*Mus musculus*). I. Skin folds. II. Precocious hair regeneration. III. Reactions to benzyl mercaptan. IV. Skin grafts and parabiosis. *J. Exper. Zool.* 68, 501-518.
30. Dieke, S. H. (1947): Pigmentation and hair growth in black rats, as modified by the chronic administration of thiourea, phenylthiourea and alpha-naphthyl thiourea. *Endocrinology* 40, 123-136.

31. Dieke, S. H. (1948): The effects of removing various endocrine glands on the hair cycles of black rats. *Endocrinology* 42, 315-319.
32. Dry, F. W. (1926): The coat of the mouse (*Mus musculus*). *J. Genetics* 16, 287-340.
33. Durward, A. und Rudall, K. M. (1949): Studies on hair growth in the rat. *J. Anat.*, Lond., 83, 325-335.
34. Durward, A. und Rudall, K. M. (1950): Experiments on hair growth in the rat. *J. Anat.*, Lond., 84, 66.
35. Dustin, A. P. (1925): La pycnose expérimentale ou crise caryoclasique, réalisée par l'injection de dérivés de l'aniline. *Compt. rend. Hebdom. Séa. et Mém. Soc. Biol.*, Paris, 93, 465-467.
36. Dustin, A. P. (1929): Les poisons caryoclasiques, moyens d'analyse cytophysiologique. *Arch. d'Anat. microscop.*, Paris, 25, 37-48.
37. Dustin, A. P. (1934): Contribution à l'étude de l'action des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales; action de la colchicine sur le sarcome greffé, type Croker, de la souris. *Bull. acad. roy. de méd. de Belgique* 14, 487-502.
38. Dustin, A. P. (1939): A propos des applications des poisons caryoclasiques à l'étude des problèmes de pathologie expérimentale, de cancerologie et de l'endocrinologie. *Arch. exper. Zellforsch.* 22, 395-407.
39. Emmens, L. W. (1942): The endocrine system and hair in the rat. *J. Endocrinol.* 3, 64-78.
40. Fraser, A. S. (1951): Growth of the mouse coat. *J. Exper. Zool.* 117, 15-29.
41. Fraser, D. A. (1928): The Development of the Skin of the Back of the Albino Rat until the Eruption of the first Hairs. *Anat. Record* 38, 203-224.
42. Fraser, A. S. und Nay, T. (1953): Growth of the mouse coat. II. Effect of sex and pregnancy. *Australian J. Biol. Sci.* 6, 645-656.
43. Fraser, A. S. und Nay, T. (1955): Growth of the mouse coat. IV. Comparison of naked and normal mice. *Australian J. Biol. Sci.* 8, 420-427.
44. Gibbs, H. F. (1941): A study of the post-natal development of the skin and hair of the mouse. *Anat. Record* 80, 61-81.
45. Giovannini, S. (1890): De la régénération des poils après l'épilation. *Arch. mikroskop. Anat.*, Berlin, 36, 528-564.
46. Goodman, L. und Gilman, A. (1941): "The Pharmacological Basis of Therapeutics. A Textbook of Pharmacology, Toxicology and

Therapeutics for Physicians and Medical Students". The Macmillan Company, New York, S. 239-241.

47. Haddow, A., Elson, L.A., Roe, E.M.F., Rudall, K.M. und Timmis, G.M. (1945): Artificial production of coat colour. *Nature, Lond.*, 155, 379-381.
48. Haddow, A. und Rudall, K.M. (1945): Artificial coat colouration and the growth of hair. *Andeavour* 4, 141-147.
49. Harven, de E. (1956): Action de la colchicine et de certaines hormones corticosurréaliennes sur les mitoses des follicules pileux du rat. *Rev. belge. Path. u. Méd. exp.* 25, 277-285.
50. Klinken-Rasmussen, L. (1954): Quantitative morphological studies on cyclic changes in the mouse skin with special reference to carcinogenesis. 2. Mitotic acticity in the epidermis and hair follicles during the first two hair cycles. *Acta path. et microbiol. scan-dinav.* 35, 523-536.
51. Leblond, C.P. und Stevens, C.E. (1948): The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat. *Record Anat.* 100, 357-377.
52. Lits, F.J. (1934): Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine. *Compt.rend.Soc.de Biol.* 115, 1421-1423.
53. Lord, E. (1947): The use of range in place of standard deviation in the t-test. *Biometrika, Lond.*, 34, 41-67.
54. Mohn, M.P. (1958): The Effect of Different Hormonal States of the Growth of Hair in Rats. "The Biology of Hair Growth". Chapt.15, 335-398, Academic Press, New York, hrsg.v. W.Montagna und R.A.Ellis.
55. Montagna, W. (1956): "The Structure and Function of Skin". Academic Press, New York.
56. Montagna, W. und van Scott, E.J. (1958): The Anatomy of the Hair Follicle. "The Biology of Hair Growth". Chapt.3, 39-64. Academic Press, New York, hrsg. v. W.Montagna und R.A.Ellis.
57. Mottram, J.C. (1945): Effect of Change of Coat on the Growth of Epidermal Warts in Mice. *Nature, Lond.*, 155, 729-730.
58. Ohnacker, Helmut (1960): Über die mitotische Aktivität in Epidermis und äußerer Wurzelscheide während eines Haarzyklus bei Albino-mäusen. *Med.Diss.*, Mainz.
59. Ortiz-Picon, J.M. (1933): Über Zellteilungsfrequenz und Zellteilungs-rhythmus in der Epidermis der Maus. *Zs. Zellforsch.* 19, 488-509.

60. Segall, A. (1918): Über die Entwicklung und den Wechsel der Haare beim Meerschweinchen (*Cavia cobaya* Schreb). Arch. mikroskop. Anat., Berlin, 91, 218-291.
61. Sentein, P. (1942 a): Action de la colchicine sur la division cellulaire ou cours du développement du Triton. Montpellier méd. 21-22, 491-492.
62. Sentein, P. (1942 b): Action expérimentale de la colchicine sur la mitose chez quelques batraciens anoures à l'état adulte et au cours du développement. Montpellier méd. 21-22, 494-495.
63. Stöhr, Ph. (1903): Entwicklungsgeschichte des menschlichen Wollhaares. Anat. Hefte 23, 1-66.
64. Storey, W.F. und Leblond, C.P. (1951): Measurement of the rate of proliferation of epidermis and associated structures. Ann. New York Acad. Sci. 53, 537-545.
65. Strauss, R.E. und Kligman, A.M. (1954): The effects of mitotic poisons and hair growth in mice. J. Invest. Dermatol. 22, 515-519.
66. Wolbach, S.B. (1951): The hair cycle of the mouse and its importance in the study of sequences of experimental carcinogenesis. Ann. New York Acad. Sci. 53, 517-536.

## LEBENS LAUF

Als Sohn des Dr.med. Wilhelm Ohnacker und seiner Ehefrau Traudl, geb. Fleischer, wurde ich, Hans Ohnacker, am 2. Februar 1935 in Gießen/Lahn geboren.

Vom Herbst 1941 bis Frühjahr 1945 besuchte ich die Volksschule in Zell/Mosel und vom Herbst 1945 bis zum Frühjahr 1946 die Volksschule in Oppenheim/Rhein.

Im Mai 1946 wurde ich Schüler der Oberschule für Jungen in Oppenheim.

Im Dezember 1947 wechselte ich auf das Staatliche Gymnasium Alzey über, das ich im März 1954 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Im Mai 1954 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz mit dem Studium der Medizin.

Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im Oktober 1956.

Zur Zeit befinde ich mich im 6.klinischen Semester und beabsichtige, im Herbst 1959 das Staatsexamen abzulegen.









